

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Concerta 18 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Concerta 36 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Concerta 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 18 mg methylfenidát-hydrochloridu.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 36 mg methylfenidát-hydrochloridu.  
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 54 mg methylfenidát-hydrochloridu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,5 mg laktózy.  
Jedna tableta obsahuje 16,7 mg laktózy.  
Jedna tableta obsahuje 7,6 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.  
Žlutá tableta ve tvaru tobolky s potiskem černým inkoustem „alza 18“ na jedné straně.  
Bílá tableta ve tvaru tobolky s potiskem černým inkoustem „alza 36“ na jedné straně.  
Hnědočervená tableta ve tvaru tobolky s potiskem černým inkoustem „alza 54“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)

Concerta je indikována jako součást komplexního léčebného programu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších a u dospělých, jestliže se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečnými.

**Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se specializací na léčbu ADHD, jako je specializovaný pediatr, pedopsychiatr nebo psychiatr pro dospělé.**

##### Zvláštní diagnostická kritéria ADHD u dětí

Diagnóza má být stanovena dle současných kritérií DSM nebo směrnic ICD a má být založena na úplné anamnéze a vyhodnocení pacienta. Je žádoucí potvrzení třetí stranou a diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje jednoduchý diagnostický test. Adekvátní diagnóza vyžaduje využití lékařských a specializovaných psychologických, vzdělávacích a sociálních prostředků.

Komplexní léčebný program standardně zahrnuje psychologická, vzdělávací a sociální opatření stejně tak jako farmakoterapii a jeho cílem je dosáhnout stabilizace dítěte se syndromem poruchy chování charakterizovaným symptomy, které mohou zahrnovat dlouhodobější neschopnost udržet pozornost, těkavost, emocionální labilitu, impulzivnost, hyperaktivitu středního až těžkého stupně, drobné neurologické známky a abnormální EEG. Schopnost učení může být narušena nebo nemusí.

Léčba methylfenidátem není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí podat léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte ve vztahu k jeho věku.

Nezbytné je odpovídající umístění dítěte ve vzdělávacím systému a obvykle je nezbytná psychosociální intervence. Pokud se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečnými, musí být rozhodnutí předepsat stimulant založeno na pečlivém posouzení závažnosti symptomů dítěte. Použití methylfenidátu má vždy odpovídat tomuto postupu v souladu se schválenou indikací a v souladu s pokyny pro předepisování léčivých přípravků/stanovení diagnózy.

#### Zvláštní diagnostická kritéria ADHD u dospělých

Diagnóza má být stanovena dle platných kritérií DSM nebo směrnic ICD a má být založena na úplné anamnéze a vyšetření pacienta.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje žádný jednorázový diagnostický test. Dospělí s ADHD mají příznaky charakterizované neklidem, netrpělivostí a nepozorností. Příznaky jako hyperaktivita mají tendenci s věkem slábnout, pravděpodobně v důsledku adaptace, vývoje nervového systému a samoléčby. Příznaky nepozornosti jsou výraznější a na dospělé s ADHD mají větší dopad. Diagnóza u dospělých má zahrnovat strukturovaný rozhovor s pacientem k určení stávajících příznaků. Je vyžadována předchozí existence ADHD v dětství a musí být stanovena retrospektivně (ze záznamů pacienta nebo, pokud nejsou k dispozici, příslušnými a strukturovanými nástroji/rozhovory). Je žádoucí potvrzení třetí stranou a léčba nemá být zahájena, pokud je ověření příznaků ADHD v dětství nejisté. Diagnóza nemá být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více příznaků. Rozhodnutí o použití stimulantia u dospělých musí být založeno na velmi důkladném vyšetření a diagnóza má zahrnovat středně těžké nebo těžké funkční postižení v nejméně 2 oblastech (například sociální, akademické a/nebo profesní fungování), kdy ovlivňuje několik aspektů života jedince.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

**Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se specializací na léčbu ADHD, jako je specializovaný pediatr, pedopsychiatr nebo psychiatr pro dospělé.**

### Screening před zahájením léčby

U dospělých, kteří v minulosti nebyli léčeni přípravkem Concerta, a pokud to vyžaduje národní praxe, je před zahájením léčby potřebná porada s kardiologem, aby se zkontrolovala nepřítomnost kardiovaskulárních kontraindikací.

Před předepsáním přípravků je nezbytné provést základní vyhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta včetně stanovení krevního tlaku a tepové frekvence. Komplexní anamnéza má dokumentovat souběžně podávanou medikaci, dřívější a stávající onemocnění nebo příznaky, včetně psychiatrických, rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti nebo náhlého neobjasněného úmrtí a přesný záznam výšky a tělesné hmotnosti před zahájením léčby na růstovém grafu (viz body 4.3 a 4.4).

### Průběžné monitorování

Růst, psychiatrický a kardiovaskulární stav mají být průběžně sledovány (viz také bod 4.4).

- Krevní tlak a pulz mají být zaznamenány do procentuálního grafu při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících;
- U dětí se má zaznamenávat výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu nejméně jednou za 6 měsíců s využitím růstového grafu;
- U dospělých se má zaznamenávat tělesná hmotnost pravidelně;
- Rozvoj nových nebo zhoršení preexistujících psychiatrických onemocnění má být monitorován při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta.

Pacienti mají být monitorováni kvůli riziku odlišného užití (nelegální distribuce), nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

### Titrace dávky

Pečlivá titrace dávky je při zahájení léčby methylfenidátem nezbytná. Titrace dávky má začít na nejnižší možné dávce.

Mohou být dostupné jiné síly tohoto léčivého přípravku a jiné přípravky obsahující methylfenidát.

Dávku lze upravovat zvyšováním o 18 mg. Úpravu dávkování lze obecně provádět v přibližně týdenních intervalech.

Maximální denní dávka přípravku Concerta u dětí je 54 mg.

Maximální denní dávka přípravku Concerta u dospělých je 72 mg.

### Dávkování

#### Děti

*Dávkování u dětí, které dosud methylfenidát neužívaly:* Přípravek Concerta nemusí být indikován u všech dětí se syndromem ADHD. K léčbě dětí, které methylfenidát dosud neužívaly, lze považovat za dostatečné nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Je nutné, aby ošetřující lékař pečlivě titroval dávku, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám

methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Concerta u dětí, které methylfenidát v současnosti neužívají nebo u dětí, které užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednou denně.

#### Dospělí

*Dávkování u dospělých, kteří dosud methylfenidát neužívali:* Přípravek Concerta nemusí být indikován u všech dospělých se syndromem ADHD. K léčbě dospělých, kteří methylfenidát dosud neužívali, lze považovat za dostačující nižší dávky krátkodobě působících přípravků s methylfenidátem. Je nutné, aby ošetřující lékař pečlivě titroval dávku, aby se zabránilo zbytečně vysokým dávkám methylfenidátu. Doporučená zahajovací dávka přípravku Concerta u dospělých, kteří methylfenidát v současnosti neužívají nebo u dospělých, kteří užívají jiná stimulantia než methylfenidát, je 18 mg jednou denně.

*Dávkování u pacientů, kteří již methylfenidát užívají:* Doporučená zahajovací dávka přípravku Concerta u pacientů, kteří v současnosti užívají methylfenidát třikrát denně v dávkách 15 až 60 mg/den, je uvedena v tabulce 1. Doporučené dávkování je založeno na stávajícím dávkování a klinickém posouzení.

**TABULKA 1**

**Doporučená konverze dávky z jiných dostupných režimů methylfenidát-hydrochloridu na přípravek Concerta**

<b>Předchozí denní dávka methylfenidát-hydrochloridu</b>	<b>Doporučená dávka přípravku Concerta</b>
5 mg methylfenidátu třikrát denně	18 mg jednou denně
10 mg methylfenidátu třikrát denně	36 mg jednou denně
15 mg methylfenidátu třikrát denně	54 mg jednou denně
20 mg methylfenidátu třikrát denně	72 mg jednou denně

Není-li po patřičné úpravě dávky během jednoho měsíce pozorováno zlepšení, je nutno podávání léčivého přípravku ukončit.

#### *Dlouhodobé užívání (více než 12 měsíců)*

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla v kontrolovaných studiích systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá být a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát pacientům s ADHD dlouhodobě (více než 12 měsíců), má pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikaci vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu pacienta methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (u dětí nejlépe v průběhu školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přípravku přetrvávat.

#### *Snížení dávky a vysazení*

Léčba musí být ukončena, pokud se symptomy po odpovídající úpravě dávky během jednoho měsíce nezlepší. Pokud dojde k paradoxnímu zhoršení symptomů nebo jiným závažným nežádoucím účinkům, musí se dávka snížit nebo přípravek vysadit.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

### *Starší pacienti*

Methylfenidát není doporučen k podávání starším pacientům. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny. U pacientů s ADHD starších než 65 let nebyl přípravek Concerta studován.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl methylfenidát studován.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyl methylfenidát studován.

### *Děti do 6 let*

Methylfenidát se nemá používat u dětí do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

### Způsob podání

Concerta se užívá perorálně jednou denně ráno.

Concerta se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Concerta se polyká celá spolu s malým množstvím vody, nesmí se kousat, dělit nebo drtit (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na methylfenidát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Glaukom.
- Feochromocytom.
- V průběhu léčby neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během nejméně 14 dní po vysazení těchto přípravků z důvodu rizika hypertenzní krize (viz bod 4.5).
- Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza.
- Diagnóza nebo anamnéza těžké deprese, anorexie/anorektické poruchy, sebevražedných sklonnů, psychotických symptomů, závažných poruch nálady, mánie, schizofrenie nebo psychopatické/hraniční poruchy osobnosti.
- Diagnóza nebo anamnéza těžké a epizodické (1. typu) bipolární (afektivní) poruchy, která není zcela pod kontrolou.
- Preexistující kardiovaskulární onemocnění, včetně závažné hypertenze, srdečního selhání, arteriálního okluzivního onemocnění, anginy pectoris, hemodynamicky signifikantní vrozené

srdeční vady, kardiomyopatií, infarktu myokardu, potenciálně život ohrožujících arytmií a „kanálopatií“ (onemocnění způsobených dysfunkcí iontových kanálů).

- Preexistující cerebrovaskulární onemocnění, cerebrální aneurysma, vaskulární abnormality včetně vaskulitidy nebo cévní mozkové příhody.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba methylfenidátem není indikována u všech pacientů s ADHD a rozhodnutí použít tento přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů pacienta. Při zvažování léčby dětí se má posouzení závažnosti a chronicity příznaků dětí učinit s ohledem na věk dítěte (6 až 18 let).

##### Dlouhodobé podávání (více než 12 měsíců)

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla v kontrolovaných studiích systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem nemá být a nemusí být trvalá. U dětí a dospívajících je podávání methylfenidátu obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. Kardiovaskulární stav dlouhodobě léčených pacientů (tj. více než 12 měsíců), jejich růst (u dětí), tělesná hmotnost, chuť k jídlu a rozvoj nových nebo zhoršení stávajících psychiatrických onemocnění musejí být pečlivě průběžně sledovány podle pokynů uvedených v bodech 4.2 a 4.4. Psychiatrické poruchy, které je potřeba monitorovat, jsou uvedeny níže a zahrnují (ale nejsou omezeny pouze na) motorické nebo vokální tiky, agresivní nebo nepřátelské chování, agitovanost, úzkost, depresi, psychózu, mánie, bludy, podrážděnost, nedostatek spontánnosti, stažení se a excesivní perseveraci.

Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát dlouhodobě (více než 12 měsíců), má pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikaci vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu pacienta methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (u dětí nejlépe v průběhu školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přípravku přetrvávat.

##### Starší osoby

Methylfenidát se nemá používat u starších osob. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny. U pacientů s ADHD starších než 65 let nebyl přípravek Concerta studován.

##### Děti do 6 let

Methylfenidát se nemá používat u dětí do 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

##### Kardiovaskulární stav

U pacientů, u kterých je uvažováno o léčbě stimulačními léky, má být odebrána pečlivá anamnéza (včetně dotazu na rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti, neobjasněného úmrtí nebo maligní arytmie) a fyzické vyšetření k odhalení případného srdečního onemocnění, a pokud původní nálezy naznačují možnost srdečního onemocnění nebo jeho anamnézu, mají být provedena další specializovaná kardiologická vyšetření. Pacienti, u kterých v průběhu léčby methylfenidátem došlo k rozvoji symptomů, jako jsou palpitace, bolest na hrudníku při námaze, nevysvětlitelné

mdloby, dušnost nebo jiné symptomy svědčící pro srdeční onemocnění, mají neodkladně podstoupit kardiologické vyšetření.

Analýza údajů z klinických studií s methylfenidátem u dětí a dospívajících s ADHD ukázala, že v porovnání s kontrolní skupinou došlo u pacientů užívajících methylfenidát k vzestupu systolického a diastolického krevního tlaku o více než 10 mmHg. V údajích z klinických hodnocení u dospělých pacientů s ADHD bylo také pozorováno zvýšení diastolického a systolického krevního tlaku. Krátkodobé a dlouhodobé klinické následky těchto kardiovaskulárních účinků u dětí a dospívajících nejsou známé. Možnost klinických komplikací nemůže být na základě účinků pozorovaných v klinických studiích, zejména pokud léčba z dětství/dospívání pokračuje i v dospělosti, vyloučena. **Při léčbě pacientů, jejichž základní onemocnění může být zhoršeno v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo frekvence tepu, je nutno postupovat s opatrností.** Stav/onemocnění, při kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována, viz bod 4.3.

**Kardiovaskulární stav má být pečlivě monitorován. Krevní tlak a pulz se má zaznamenávat při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců do percentilového grafu. Léčba methylfenidátem se má ukončit u pacientů, u kterých se během léčby opakovaně prokáže tachykardie, arytmie nebo zvýšený systolický krevní tlak (> 95. percentil) a je třeba zvážit vyšetření kardiologem.**

**Pokud léčbu nedoporučil kardiolog,** je použití methylfenidátu u některých preexistujících kardiovaskulárních onemocnění kontraindikováno (**viz bod 4.3**).

*Náhlá smrt a preexistující strukturální abnormality srdce nebo jiná kardiologická onemocnění*

Náhlá smrt byla hlášena ve spojitosti s podáváním stimulancií centrálního nervového systému v obvyklých dávkách u pacientů, z nichž někteří měli strukturální abnormality srdce nebo jiné závažné srdeční problémy. Přestože některé závažné srdeční problémy samy o sobě mohou znamenat zvýšené riziko náhlé smrti, nejsou stimulancia doporučeny u pacientů se známými strukturálními abnormalitami srdce, kardiomyopatií, závažnými abnormalitami srdečního rytmu nebo jinými závažnými srdečními problémy, které mohou být sympatomimetickými účinky stimulačního léčivého přípravku zhoršeny.

Dospělí

U dospělých, kteří k léčbě ADHD užívali stimulancia v obvyklých dávkách, byla hlášena náhlá smrt, cévní mozková příhoda a infarkt myokardu. I když role stimulancií v těchto případech není známa, je u dospělých větší pravděpodobnost než u dětí, že budou mít závažné strukturální srdeční abnormality, kardiomyopatii, závažné poruchy srdečního rytmu, ischemickou chorobu srdeční nebo jiné závažné problémy se srdcem. Dospělí s takovými abnormalitami také nemají být stimulancií léčeni.

*Nesprávné užití a kardiovaskulární příhody*

Nesprávné užití stimulancií centrálního nervového systému může být spojeno s náhlou smrtí a dalšími závažnými kardiovaskulárními nežádoucími účinky.

Cerebrovaskulární onemocnění

Cerebrovaskulární stavy, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována viz bod 4.3. Pacienti s dalšími rizikovými faktory (jako jsou kardiovaskulární onemocnění v anamnéze,

souběžná léčba zvyšující krevní tlak) mají být po zahájení léčby methylfenidátem při každé kontrolní návštěvě vyšetřeni, zda se u nich neobjevily známky neurologické poruchy.

Cerebrální vaskulitida je pravděpodobně velmi vzácnou idiosynkratickou reakcí na expozici methylfenidátu. Existuje málo údajů, které by nasvědčovaly tomu, že mohou být identifikováni pacienti s vyšším rizikem a prvním náznakem základního klinického problému může být prvotní nástup symptomů. Včasná diagnóza založená na vysokém stupni podezření může umožnit okamžité vysazení methylfenidátu a včasnou léčbu. Diagnóza proto má být brána v úvahu u všech pacientů, u kterých se během terapie methylfenidátem objeví nové neurologické symptomy, které odpovídají cerebrální ischemii. Tyto symptomy mohou zahrnovat silnou bolest hlavy, pocit necitlivosti, slabost, paralýzu a poruchu koordinace, zraku, řeči, jazykových schopností nebo paměti.

Léčba methylfenidátem není kontraindikována u pacientů s hemiplegickou mozkovou obrnou.

### Psychiatrická onemocnění

Komorbidita psychiatrických onemocnění je u ADHD běžná a při předepisování stimulantů má být brána v úvahu. Před zahájením léčby methylfenidátem se má u pacienta vyšetřit přítomnost stávajících psychiatrických poruch a má se odebrat rodinná anamnéza týkající se psychiatrických poruch (viz bod 4.2). V případě nenadálých psychiatrických symptomů nebo exacerbace stávajícího psychiatrického onemocnění nemá být methylfenidát podáván, pokud u pacienta přínos nepřevažuje možné riziko.

**Rozvoj nebo zhoršení psychiatrických poruch mají být sledovány při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta; vhodné může být přerušeni léčby.**

#### *Exacerbace preexistujících psychotických a manických symptomů*

U psychotických pacientů může podávání methylfenidátu exacerbovat symptomy poruchy chování a poruchy myšlení.

#### *Vznik nových psychotických nebo manických symptomů*

Psychotické symptomy (vizuální/taktilní/sluchové halucinace a bludy) nebo mánie u pacientů bez předchozího psychotického onemocnění nebo mánie v anamnéze, které vzniknou při léčbě, mohou být způsobeny methylfenidátem v běžných dávkách (viz bod 4.8). Pokud dojde k výskytu manických nebo psychotických symptomů musí být posouzena možná příčinná úloha methylfenidátu a může být vhodná léčba přerušit.

#### *Agresivní a nepřátelské chování*

Vznik nebo zhoršení agrese nebo nepřátelského chování může být způsobeno léčbou stimulanty. U pacientů léčených methylfenidátem byla hlášena agresivita (viz bod 4.8). Pacienti léčení methylfenidátem mají být při zahájení léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta bedlivě monitorováni, zda se u nich neobjevuje nebo nezhoršuje agresivní nebo nepřátelské chování. Lékaři mají zhodnotit potřebu úpravy léčebného režimu u pacientů, u kterých dochází ke změnám chování s tím, že vhodné může být buď zvýšení nebo snížení dávky. Lze zvážit také přerušeni léčby.

### *Sebevražedné sklony*

Pacienti, u kterých se během léčby ADHD objeví sebevražedné představy nebo chování, mají být ihned vyšetřeni svým lékařem. Má být zvážena možná exacerbace základního psychiatrického onemocnění a možná příčinná úloha léčby methylfenidátem. Může být nutné zahájit léčbu základního psychiatrického onemocnění a má být zvážena možnost vysazení methylfenidátu.

### *Tiky*

Podávání methylfenidátu je spojeno s rozvojem nebo exacerbací motorických a verbálních tiků. Bylo také hlášeno zhoršení Tourettova syndromu (viz bod 4.8). Má být posouzena rodinná anamnéza a podávání methylfenidátu má předcházet klinické vyšetření tiků nebo Tourettova syndromu. Pacienti mají být pravidelně monitorováni, zda se u nich během léčby methylfenidátem neobjevují nebo nezhoršují tiky. **Monitorování má proběhnout při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě pacienta.**

### *Úzkost, agitovanost nebo napětí*

U pacientů léčených methylfenidátem byly hlášeny úzkost, agitovanost a napětí (viz bod 4.8). Methylfenidát je také spojován se zhoršením preexistující úzkosti, agitovanosti nebo napětí. U některých pacientů vedla úzkost k ukončení léčby methylfenidátem. Klinické vyhodnocení úzkosti, agitovanosti nebo napětí má předcházet podávání methylfenidátu a pacienti mají být **pravidelně během léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě pacienta monitorováni, zda se u nich tyto symptomy neobjevují nebo se nezhoršují.**

### *Formy bipolární poruchy*

Mimořádná pozornost má být věnována používání stimulancií k léčbě ADHD u pacientů s komorbidní bipolární poruchou (včetně neléčené bipolární poruchy 1. typu nebo jiných forem bipolární poruchy), protože se u těchto pacientů můžeme obávat možného urychlení smíšené/manické epizody. Před zahájením léčby methylfenidátem mají být pacienti s komorbidními depresivními symptomy odpovídajícím způsobem sledováni, aby bylo možno určit, zda je u nich riziko vzniku bipolární poruchy; takové sledování má zahrnovat detailní psychiatrickou anamnézu, včetně rodinné anamnézy sebevražd, bipolární poruchy a deprese. **Podrobné průběžné monitorování je u těchto pacientů nezbytné (viz výše „Psychiatrická onemocnění“ a bod 4.2). Pacienti mají být monitorováni kvůli symptomům při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta.**

### Růst

Při dlouhodobém podávání methylfenidátu dětem byl hlášen středně snížený přírůstek tělesné hmotnosti a zpomalení růstu. Při léčbě dospělých methylfenidátem bylo hlášeno snížení tělesné hmotnosti (viz bod 4.8).

Účinky methylfenidátu na konečnou výšku a konečnou tělesnou hmotnost jsou předmětem průběžného hodnocení.

**Během léčby methylfenidátem má být monitorován růst: výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu mají být zaznamenávány nejméně po 6 měsících do růstového grafu.** U pacientů, kteří nerostou nebo u nich nedochází ke zvyšování jejich výšky nebo tělesné hmotnosti podle

očekávání, může být potřeba jejich léčbu přerušit. U dospělých je třeba pravidelně sledovat tělesnou hmotnost.

### Epileptické záchvaty

Methylfenidát má být podáván s opatrností pacientům s epilepsií. Methylfenidát může snižovat konvulzivní práh u pacientů s předchozí anamnézou záchvatů, u pacientů, kteří měli abnormality na EEG bez prodělaných záchvatů a vzácně u pacientů, kteří neměli epileptické záchvaty v anamnéze a neměli abnormality na EEG. Pokud se frekvence záchvatů zvyšuje nebo dojde k novému nástupu záchvatů, má být léčba methylfenidátem přerušena.

### Priapismus

V souvislosti s přípravky obsahujícími methylfenidát byly hlášeny prodloužené a bolestivé erekce, a to především v souvislosti se změnou methylfenidátového léčebného režimu. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji nezvykle dlouhotrvajících nebo častých a bolestivých erekcí, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc.

### Užívání se serotonergními léčivými přípravky

Při společném podávání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky byl hlášen serotoninový syndrom. Pokud je současné užívání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky vyžadováno, je důležité okamžitě rozpoznat serotoninový syndrom. Tyto příznaky mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma) autonomní nestabilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, nekoordinace, rigidita) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

### Zneužívání, nesprávné a odlišné užití

Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli riziku odlišného užití (nelegální distribuce), nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

Methylfenidát má být, vzhledem k možnosti zneužívání, nesprávného nebo odlišného použití, podáván s opatrností u pacientů se známou závislostí na drogách nebo alkoholu.

Chronické zneužívání methylfenidátu může vést k výrazné toleranci a psychické závislosti s různými stupni abnormálního chování. Může přímo dojít k psychotickým epizodám, především po parenterálním zneužívání.

Věk pacienta, přítomnost rizikových faktorů poruchy užívání látek (jako jsou komorbidní porucha opozičního vzdoru nebo porucha chování a bipolární porucha) a dřívější nebo současné zneužití látky mají být vzaty v úvahu při rozhodování o průběhu léčby ADHD. Opatrnost je třeba dodržovat u emočně nestabilních pacientů, například pacientů s anamnézou drogové nebo alkoholové závislosti, protože takoví pacienti si mohou zvýšit dávku z vlastní iniciativy.

U některých pacientů s vysokým rizikem zneužití látky nemusí být methylfenidát nebo jiná stimulantia vhodná a má být rozhodnuto o léčbě, která nevyužívá stimulantia.

## Vysazení

Vysazení přípravku musí probíhat pod pečlivým dohledem, protože může být odhalena deprese nebo chronicky zvýšená aktivita. U některých pacientů může být potřeba provádět dlouhodobější sledování.

Důkladný dohled je vyžadován při vysazení z důvodu zneužití, protože může dojít ke vzniku těžké deprese.

## Únava

Methylfenidát se nemá podávat k prevenci nebo léčbě běžných stavů únavy.

## Pomocné látky přípravku Concerta

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát

Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát má být proveden individuálně ošetřujícím lékařem a závisí na zamýšlené délce účinku.

## Screening léku

Tento přípravek obsahuje methylfenidát, který může vyvolat falešně pozitivní výsledky laboratorních testů na amfetaminy, zejména u screeningových imunoesejí. Sportovci si musí být vědomi, že tento léčivý přípravek může způsobit pozitivní výsledek antidopingových testů.

## Renální a jaterní insuficience

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním methylfenidátu pacientům s renální nebo jaterní insuficiencí.

## Hematologické účinky

Bezpečnost dlouhodobého podávání methylfenidátu není zcela známa. V případě leukopenie, trombocytopenie, anemie nebo jiných změn, včetně takových, které naznačují závažné poruchy ledvin či jater, je třeba zvážit přerušení léčby (viz bod 4.8).

## Možnost gastrointestinální obstrukce

Protože tableta přípravku Concerta není deformovatelná a nemění zřetelně v gastrointestinálním traktu svůj tvar, neměla by být běžně podávána pacientům se závažným zúžením gastrointestinálního traktu (patologickým nebo iatrogenním) nebo pacientům s dysfagií nebo se závažným problémem s polykáním tablet. Byly zaznamenány vzácné případy obstrukčních

symptomů u pacientů se známými zúženými ve spojení s užitím léků v nedeformovatelné formě s prodlouženým uvolňováním.

Vzhledem k provedení tablety s prodlouženým uvolňováním má být přípravek Concerta užíván pouze pacienty, kteří jsou schopni polknout celou tabletu. Pacienti mají být informováni, že přípravek Concerta se musí polykat celý a zapít tekutinou. Tablety se nesmí žvýkat, rozdělovat nebo drtit. Léčivo se nachází uvnitř neabsorbovatelného obalu vytvořeném tak, aby uvolňoval lék řízenou rychlostí. Obal tablety je vyloučen z těla; pacienti se nemají znepokojovat, pokud příležitostně zaznamenají ve své stolici cosi podobného tabletě.

#### Zvýšený nitrooční tlak a glaukom

Byly hlášeny případy zvýšeného nitroočního tlaku a glaukomu (včetně glaukomu s otevřeným úhlem a glaukomu s uzavřeným úhlem) souvisejících s léčbou methylfenidátem (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby kontaktovali lékaře, pokud se u nich objeví symptomy naznačující zvýšený nitrooční tlak a glaukom. Pokud dojde ke zvýšení nitroočního tlaku, je nutno se poradit s oftalmologem a zvážit přerušeni léčby methylfenidátem (viz bod 4.3). U pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem v anamnéze se doporučuje sledování oftalmologem.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakokinetické interakce

Není známo, jak by mohl methylfenidát v plazmě ovlivnit koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků. Proto je při kombinaci methylfenidátu s jinými přípravky, především s těmi, které mají úzký terapeutický index, doporučena opatrnost.

Methylfenidát není metabolizován pomocí cytochromu P450 v klinicky významném rozsahu. Neočekává se, že by induktory nebo inhibitory cytochromu P450 měly nějaký významný vliv na farmakokinetiku methylfenidátu. A naopak, D- a L- enantiomery methylfenidátu neinhibují významně cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A.

Přesto existují hlášení, která naznačují, že methylfenidát může inhibovat metabolismus kumarinových antikoagulancií, antikonvulziv (např. fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu) a některých antidepresiv (tricyklických a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu). Při zahájení nebo ukončení léčby methylfenidátem může být nezbytné přizpůsobit dávkování těchto již užívaných přípravků a stanovit koncentrace léčiv v plazmě (nebo pro kumarin koagulační časy).

#### Farmakodynamické interakce:

##### *Antihypertenziva*

Methylfenidát může snižovat účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě hypertenze.

##### *Použití s léčivými přípravky zvyšujícími krevní tlak*

Opatrnost je doporučována u pacientů léčených methylfenidátem a jakýmkoliv jiným přípravkem, který může také zvýšit krevní tlak (viz také body o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocněních v bodu 4.4).

Z důvodu možné hypertenzní krize je methylfenidát kontraindikován u pacientů léčených (v současné době nebo v předcházejících 2 týdnech) neselektivními ireverzibilními inhibitory MAO (viz bod 4.3).

#### *Použití s alkoholem*

Alkohol může zhoršit nežádoucí účinky psychoaktivních léčivých přípravků, včetně methylfenidátu, na CNS. Údaje *in vitro* naznačují, že koncentrace alkoholu nad 10 % zvyšují kumulativní uvolňování methylfenidátu z tablet přípravku Concerta. Klinický význam tohoto zjištění na expozici methylfenidátu po perorálním podání přípravku Concerta v kombinaci s alkoholem není znám. Proto je pacientům doporučeno zdržet se požívání alkoholu během léčby.

#### *Užívání se serotonergními léčivými přípravky*

Po společném podávání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Pokud je současné užívání methylfenidátu se serotonergními léčivými přípravky vyžadováno, je důležité okamžitě rozpoznat serotoninového syndromu (viz bod 4.4). Při podezření na serotoninový syndrom musí být užívání methylfenidátu co nejdříve ukončeno.

#### *Použití s halogenovanými anestetiky*

Existuje riziko náhlého vzestupu krevního tlaku a tepové frekvence v průběhu operačního zákroku. Pokud je plánována operace, nemá se methylfenidát užít v den operace.

#### *Použití s centrálně působícími alfa-2 agonisty (např. klonidinem)*

Při současném podání methylfenidátu a klonidinu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně náhlé smrti. Dlouhodobá bezpečnost podání methylfenidátu v kombinaci s klonidinem nebo jinými centrálně působícími alfa-2 agonisty nebyla systematicky hodnocena.

#### *Použití s dopaminergními léčivými přípravky*

Opatrnost je doporučována při podávání methylfenidátu s dopaminergními léčivými přípravky včetně antipsychotik. Protože převažujícím účinkem methylfenidátu je zvýšení extracelulárních hladin dopaminu, může být společné podávání methylfenidátu s přímými a nepřímými agonisty dopaminu (zahrnujícími DOPA a tricyklická antidepresiva) nebo s antagonisty dopaminu (včetně antipsychotik) spojeno s farmakodynamickými interakcemi.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje z kohortové studie přibližně 3 400 těhotenství, při nichž došlo k expozici v prvním trimestru, nenaznačují celkově zvýšené riziko vrozených vad. Bylo zjištěno malé zvýšení výskytu srdečních malformací (souhrnné relativní riziko 1,3; 95% CI 1,00-1,6), což odpovídá 3 novorozencům narozeným se srdeční malformací navíc na každých 1 000 žen, které užívaly methylfenidát během prvního trimestru těhotenství, ve srovnání s těhotenstvími bez expozice.

Byla zaznamenána spontánní hlášení případů neonatální kardiopulmonální toxicity, konkrétně tachykardie plodu a respiračních potíží.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu pouze při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Methylfenidát není doporučen k podávání v těhotenství, pokud není provedeno klinické rozhodnutí, že odložení léčby může znamenat pro těhotenství větší riziko.

### Kojení

Methylfenidát je vylučován do lidského mateřského mléka. Na základě hlášení odběru vzorků mateřského mléka od pěti matek měly koncentrace methylfenidátu v mateřském mléce za následek dávky u kojenců od 0,16 % až 0,7 % mateřské dávky upravené na základě tělesné hmotnosti a poměr mateřského mléka k mateřské plazmě se pohyboval v rozmezí 1,1 až 2,7.

Existuje jeden zaznamenaný případ dítěte, u kterého došlo k nespecifickému poklesu tělesné hmotnosti během období expozice. Po přerušení léčby matky methylfenidátem však došlo k upravení stavu a nárůstu tělesné hmotnosti. Riziko pro kojene dítě nemůže být vyloučeno.

Musí být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/zdržet se léčby methylfenidátem tak, že se vezmou v úvahu přínosy kojení pro dítě a přínosy terapie pro ženu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku methylfenidátu na fertilitu člověka. V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní vlivy.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Methylfenidát může způsobit závratě, ospalost a vizuální poruchy včetně problémů s akomodací, diplopií a rozmazaným viděním. Může mít středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na tyto možné nežádoucí účinky a má jim být doporučeno, aby v případě, že se tyto účinky u nich objeví, neprováděli potenciálně nebezpečné činnosti, jako jsou řízení a obsluha strojů.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Níže uvedená tabulka ukazuje všechny nežádoucí účinky pozorované při klinických studiích u dětí, dospívajících a dospělých a ze spontánních hlášeníh po uvedení přípravku Concerta a dalších přípravků obsahujících methylfenidát-hydrochlorid na trh. Pokud byly frekvence nežádoucích účinků přípravku Concerta odlišné od frekvence nežádoucích účinků jiných přípravků obsahujících methylfenidát, byla použita nejvyšší frekvence z obou databází.

Stanovení frekvence:

velmi časté	( $\geq 1/10$ )
časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )
není známo	(z dostupných údajů nelze určit).

	<b>Nežádoucí účinky</b>
--	-------------------------

Třídy orgánových systémů	Frekvence					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích <sup>#</sup> , sinusitida <sup>#</sup>				
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>					Anemie <sup>†</sup> , leukopenie <sup>†</sup> , trombocytopenie, trombocytopenická purpura	Pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivní reakce jako jsou angioneurotický edém, anafylaktické reakce, otok ušního boltce, puchýřovitá onemocnění, exfoliativní onemocnění, kopřivka, svědění, vyrážky a erupce			
<b>Poruchy metabolismu a výživy*</b>		Anorexie, snížená chuť k jídlu <sup>†</sup> , středně snížený přírůstek tělesné hmotnosti a výšky dětí při delším užívání*				
<b>Psychiatrické poruchy*</b>	Insomnie, nervozita	Afektivní labilita, agrese*, agitovanost*, úzkost* <sup>†</sup> , deprese* <sup>#</sup> , podrážděnost, abnormální chování, kolísání	Psychotické poruchy*, sluchové, zrakové a taktilní halucinace*, zlost, sebevražedné představy*, porucha nálady, neklid <sup>†</sup> ,	Mánie* <sup>†</sup> , dezorientace, porucha libida, stav zmatenosti <sup>†</sup> , obsedantně kompulzivní poruchy (včetně trichotilomán	Pokus o sebevraždu (zahrnující dokonanou sebevraždu)* <sup>†</sup> , přechodná depresivní nálada*, abnormální	Bludy* <sup>†</sup> , poruchy myšlení*, závislost. Případy zneužití a závislosti byly častěji popsány u přípravků

		nálady, tiky*, iniciální insomnie#, depresivní nálada#, snížení libida#, tenze#, bruxismus^, návaly paniky#	plačtivost, zhoršení preexistujících tiků nebo Tourettova syndromu*, logorea, hypervigilance, poruchy spánku	ie a dermatilománie)	myšlení, apatie†	s okamžitým uvolňováním
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závratě, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita, ospalost, parestézie#, tenzní bolest hlavy#	Sedace, třes†, letargie#		Konvulze, choreatetoidní pohyby, reverzibilní ischemický neurologický deficit, neuroleptický maligní syndrom (NMS; hlášení byla ve většině případů nedostatečně dokumentována, pacienti užívali také jiné léky, takže je úloha methylfenidátu nejasná)	Cerebrovaskulární poruchy*† (zahrnující vaskulitidu, cerebrální krvácení, cerebrovaskulární příhody, cerebrální arteritidu, cerebrální okluzi), křeč typu grand mal*, migréna†, dysfemie
<b>Poruchy oka</b>		Porucha akomodace#	Rozmazané vidění†, suché oko#	Problémy s akomodací, porucha zraku, diplopie		Mydriáza, zvýšený nitrooční tlak, glaukom
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo#				
<b>Srdeční poruchy*</b>		Arytmie, tachykardie, palpitace	Bolest na hrudi	Angina pectoris	Srdeční zástava, infarkt myokardu	Supraventrikulární tachykardie, bradykardie,

						ventrikulární extrasystoly <sup>†</sup> , extrasystoly <sup>†</sup>
<b>Cévní poruchy*</b>		Hypertenze	Návaly <sup>#</sup>		Cerebrální arteritida a/nebo okluze, periferní chlad <sup>†</sup> , Raynaudův fenomén	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, orofaryngeální bolest	Dušnost <sup>†</sup>			Epistaxe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Bolest v horní části břicha, průjem, nauzea <sup>†</sup> , břišní diskomfort, zvracení, sucho v ústech <sup>†</sup> , dyspepsie <sup>#</sup>	Zácpa <sup>†</sup>			
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Alaninamino transferáza (ALT) zvýšená	Jaterní enzymy zvýšené		Abnormální jaterní funkce, včetně akutního jaterního selhání a jaterního kómatu. zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi <sup>†</sup>	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Alopecie, pruritus, vyrážka, kopřivka, hyperhidróza <sup>†</sup>	Angioneurotický edém, puchýřovitá onemocnění, exfoliativní onemocnění	Makulární vyrážka, erytém	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fixní	

					lékový exantém	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Artralgie, svalová ztuhlost <sup>#</sup> , svalové spasmy <sup>#</sup>	Myalgie <sup>†</sup> , svalové záškuby		Svalové křeče	Trismus <sup>^</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Hematurie, polakisurie			Inkontinence
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Erektilní dysfunkce <sup>#</sup>		Gyneko- mastie		Priapismus*, zvýšená a prodloužená erekce*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Pyrexie, retardace růstu při dlouhodobém užívání dětmi*, únava <sup>†</sup> , podrážděnost <sup>#</sup> , pocit roztržeslosti <sup>#</sup> , astenie <sup>#</sup> , žízeň <sup>#</sup>	Bolest na hrudi		Náhlá srdeční smrt*	Hrudní diskomfort <sup>†</sup> , hyperpyrexie
<b>Vyšetření</b>		Změny krevního tlaku a srdečního tepu (obvykle vzrůst)*, pokles hmotnosti*	Srdeční šelest*		Snížený počet krevních destiček, abnormální počet bílých krvinek	

\* Viz bod 4.4.

<sup>#</sup> Frekvence je odvozena z klinických studií u dospělých a nikoli z údajů z klinických studií u dětí a dospívajících; může se také vztahovat na děti a dospívající.

<sup>†</sup> Nežádoucí účinky přípravku v klinických studiích u dospělých, které byly hlášeny s vyšší frekvencí než u dětí a dospívajících.

<sup>^</sup> Na základě frekvence vypočítané ve studiích u dospělých osob s ADHD (ve studiích u pediatrických pacientů nebyly hlášeny žádné případy).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky) případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Při léčbě předávkovaných pacientů je nutno počítat s pozdějším uvolňováním methylfenidátu z lékové formy s prodlouženou dobou účinku.

##### Známky a symptomy

Akutní předávkování, převážně jako důsledek nadměrné stimulace centrálního a sympatického nervového systému, může vyústit ve zvracení, agitovanost, třes, hyperreflexii, svalové záškuby, konvulze (mohou být následovány kómatem), euforii, zmatenost, halucinace, delirium, pocení, návaly horka, bolest hlavy, hyperpyrexii, tachykardii, palpitace, srdeční arytmie, hypertenzi, mydriázu a suchost sliznic.

##### Léčba

Neexistuje specifické antidotum pro předávkování methylfenidátem.

Léčba se skládá z příslušných podpůrných opatření.

Pacient musí být chráněn před sebepoškozením a externími podněty, které mohou zhoršit již přítomnou nadměrnou stimulaci. Účinnost podání živočišného uhlí nebyla stanovena.

Intenzivní péče musí být poskytnuta k udržení dostatečné krevní cirkulace a respirace; externí chladicí opatření mohou být nutná při hyperpyrexii.

Účinnost peritoneální dialýzy nebo extrakorporální hemodialýzy při předávkování methylfenidátem nebyla stanovena.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: centrálně působící sympatomimetika  
ATC kód: N06BA04

##### Mechanismus účinku

Methylfenidát-hydrochlorid je mírné stimulant centrálního nervového systému (CNS). Mechanismus jeho léčebného účinku u ADHD není znám. Soudí se, že methylfenidát blokuje zpětné vychytávání norepinefrinu a dopaminu do presynaptických neuronů a zvyšuje uvolňování těchto monoaminů do extraneuronálního prostoru. Methylfenidát je racemická směs D- a L-izomeru. D-izomer je farmakologicky účinnější než L-izomer.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

## Děti

V pivotních klinických studiích byl přípravek Concerta hodnocen u 321 pediatrických pacientů, kteří již byli stabilizováni lékovými formami methylfenidátu s okamžitým uvolňováním a u 95 pediatrických pacientů, kteří dříve nebyli léčeni lékovými formami methylfenidátu s okamžitým uvolňováním.

Klinická hodnocení u pediatrických pacientů ukázala, že účinky přípravku Concerta přetrvávají až 12 hodin, je-li přípravek užit jednou denně ráno.

## Dospělí

U přípravku Concerta byla prokázána krátkodobá účinnost v rozmezí dávek 18 až 72 mg/den. V pěti dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích s trváním 5 až 13 týdnů bylo hodnoceno 1 523 dospělých s ADHD ve věku 18 až 65 let. Přípravek Concerta byl hodnocen ve 2 studiích s fixní dávkou a ve 3 studiích s flexibilní dávkou, a to za pomoci nástrojů k hodnocení závažnosti příznaků ADHD u dospělých založených na DSM-IV. Ve dvou studiích s fixní dávkou bylo pomocí Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS) prokázáno, že se celkové skóre příznaků ADHD snížilo z výchozích hodnot na hodnoty zaznamenané v dvojitě zaslepeném cílovém parametru hodnocení, což ukazuje na zlepšení závažnosti příznaků ADHD. V jedné studii s fixní dávkou vykázaly všechny dávkové hladiny přípravku Concerta klinicky významně větší kontrolu příznaků ( $p < 0,05$  pro všechny hladiny dávek), a to v porovnání s placebem, měřeno jako snížení celkového skóre CAARS. Ve druhé studii s fixní dávkou se prokázalo, že přípravek Concerta v dávce 72 mg/den, nikoli však přípravek Concerta 54 mg/den, je u dospělých subjektů s ADHD statisticky významně lepší v porovnání s placebem při snižování celkového skóre CAARS příznaků ADHD od výchozích hodnot na hodnoty zaznamenané v dvojitě zaslepeném cílovém parametru hodnocení (hodnota  $p$  0,0024).

Ve dvou studiích s flexibilní dávkou byly při léčbě konečnou dávkou přípravku Concerta oproti placebo střední hodnoty změny výchozích hodnot celkového skóre Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) při dosažení kritéria hodnocení stanovené pomocí nejmenších čtverců statisticky významné (studie 1:  $p = 0,012$ ; studie 2:  $p < 0,001$ ) (studie 1: -10,6 pro přípravek Concerta vs -6,8 pro placebo; studie 2: -16,9 pro přípravek Concerta vs -12,0 pro placebo). Ve třetí studii s flexibilní dávkou (studie 3) vykázal přípravek Concerta v porovnání s placebem klinicky významně lepší kontrolu příznaků ( $p < 0,0001$ ), měřeno snížením celkového skóre CAARS. Střední hodnota změny výchozích hodnot celkového skóre symptomů ADHD CAARS-O:SV do konečné návštěvy (8. týden) stanovená pomocí nejmenších čtverců byla -10,9 u skupiny léčené přípravkem Concerta a -6,9 u skupiny léčené placebem (založeno na populaci všech zařazených pacientů).

Ve studii 2 s flexibilní dávkou byl rozsah zlepšení celkových skóre AISRS statisticky významně větší ve skupině léčené přípravkem Concerta než ve skupině léčené placebem ( $p = 0,0037$ ). Střední hodnota rozdílu od placeba stanovená pomocí nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byla -5,3 (-8,9; -1,7). Ve studii 3 s flexibilní dávkou byl rozsah zlepšení skóre CAARS-O:SV statisticky významně větší ve skupině léčené přípravkem Concerta než ve skupině léčené placebem ( $p = 0,0063$ ). Střední hodnota rozdílu hodnot oproti placebo stanovená pomocí nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) byla -3,9 (-6,6; -1,1).

Dospělí léčení přípravkem Concerta ve čtyřech dlouhodobých otevřených studiích trvajících 6 až 12 měsíců vykazovali zlepšení ve všech cílových parametrech účinnosti, což ukazuje na stabilní účinky v čase ohledně snížení příznaků ADHD. V jedné otevřené komunitní studii vykázala léčba přípravkem Concerta trvajícím až 9 měsíců zlepšení výchozích hodnot, vyjádřených v průměrných hodnotách globálního hodnocení skóre účinnosti jak ze strany pacienta, tak zkoušejícího. Ve

druhé studii, kde dospělí s ADHD dostávali přípravek Concerta po dobu až 1 roku s průměrnou konečnou dávkou 67,4 mg/den, bylo prokázáno klinicky významné zlepšení výchozích hodnot celkového skóre AISRS s průměrnou změnou -18,7 při závěrečné návštěvě. Ve třetí, dlouhodobé studii trvající 48 týdnů, kde dospělí s ADHD dostávali přípravek Concerta s průměrnou konečnou dávkou 46,6 mg/den, byla při dokončení vykázána změna výchozích hodnot průměrné hodnoty skóre příznaků ADHD dle DSM-IV CAARS o -17,2. Ve čtvrté studii byl přípravek Concerta hodnocen v 52 týdnů trvající otevřené klinické studii u subjektů, které předtím dokončily krátkodobou, placebem kontrolovanou studii a krátkodobé otevřené prodloužení. Dospělí s ADHD, kteří dostávali přípravek Concerta s průměrnou konečnou dávkou 53,8 mg/den, vykazovali v průběhu času stabilní účinky na snížení příznaků ADHD. Zkoušejícím hodnocené CAARS se během otevřené fáze zlepšilo a při dokončení bylo nižší (průměrný pokles o 1,9 oproti výchozí hodnotě).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Methylfenidát se rychle absorbuje. Po perorálním podání přípravku Concerta dospělým se potah tablety rozpadne, což zajistí počáteční maximální koncentraci léčivé látky za asi 1 až 2 hodiny. Methylfenidát obsažený ve dvou vnitřních vrstvách se postupně uvolňuje během několika následujících hodin. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo asi za 6 až 8 hodin, po nichž plazmatická hladina methylfenidátu postupně klesá. Concerta podávaná jednou denně minimalizuje kolísání mezi maximální a minimální koncentrací spojené s podáním methylfenidátu v lékové formě s okamžitým uvolňováním třikrát denně. Rozsah absorpce z přípravku Concerta podaného jednou denně je srovnatelný s obvyklými lékovými formami s okamžitým uvolňováním.

Po podání přípravku Concerta 18 mg jednou denně 36 dospělým byly průměrné farmakokinetické parametry:  $C_{max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $t_{max}$   $6,8 \pm 1,8$  (hod),  $AUC_{inf}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.hod/ml) a  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (hod).

Ve farmakokinetice přípravku Concerta nebyly pozorovány rozdíly po jednorázovém nebo opakovaném podání jednou denně, což naznačuje, že nedochází k významné akumulaci léčivé látky. AUC a  $t_{1/2}$  po opakovaném podání jednou denně jsou podobné AUC a  $t_{1/2}$  po první dávce přípravku Concerta 18 mg.

Po podání přípravku Concerta v jednorázové dávce 18 až 72 mg/den dospělým, byly  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  methylfenidátu úměrné dávce.

### Distribuce

Plazmatická koncentrace methylfenidátu u dospělých klesá po perorálním podání biexponenciálně. Poločas methylfenidátu po perorálním podání přípravku Concerta dospělým byl přibližně 3,5 hod. Poměr methylfenidátu vázaného na bílkoviny a jeho metabolitů je přibližně 15 %. Distribuční objem methylfenidátu je přibližně 13 l/kg.

### Biotransformace

U člověka je methylfenidát primárně metabolizován deesterifikací na kyselinu alfa-fenylpiperidinovou (PPA, přibližně 50násobek hladin nezměněné látky), která má malou nebo žádnou farmakologickou účinnost. U dospělých je podle hodnocení metabolismus přípravku Concerta

jednou denně podobný metabolismu methylfenidátu třikrát denně. Metabolismus jednorázové a opakované dávky přípravku Concerta jednou denně je podobný.

### Eliminace

Eliminační poločas methylfenidátu u dospělých po podání přípravku Concerta byl přibližně 3,5 hodiny. Po perorálním podání je asi 90 % dávky vyloučeno močí a 1 až 3 % stolicí jako metabolity během 48 až 96 hodin. Malé množství nezměněného methylfenidátu se vyloučí močí (méně než 1 %). Hlavní metabolit v moči je kyselina alfa-fenyl-piperidinová (60 – 90 %).

Po perorálním podání radioaktivně označeného methylfenidátu se u člověka asi 90 % radioaktivity objevilo v moči. Hlavní metabolit v moči byla PPA představující přibližně 80 % dávky.

### Vliv potravy

U pacientů nebyl zaznamenán rozdíl ve farmakokinetice nebo farmakodynamice přípravku Concerta po podání po snídani s vysokým obsahem tuku nebo nalačno.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pohlaví*

U zdravých dobrovolníků byla průměrná na dávku upravená  $AUC_{inf}$  pro přípravek Concerta 36,7 ng.hod/ml u mužů a 37,1 ng.hod/ml u žen; mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány rozdíly.

#### *Rasa*

U zdravých dospělých, kterým byla podána Concerta, byla na dávku upravená  $AUC_{inf}$  konzistentní mezi etniky; je však možné, že zkoušený vzorek nebyl dostatečný pro detekci etnických rozdílů ve farmakokinetice.

#### *Věk*

Farmakokinetika přípravku Concerta nebyla studována u dětí do 6 let. U dětí ve věku 7 – 12 let byly farmakokinetické parametry přípravku Concerta po podání 18, 36 a 54 mg (průměr ± SD):  $C_{max}$  6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 a 15,0 ± 3,8 ng/ml;  $t_{max}$  9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1 a 9,1 ± 2,5 hod a  $AUC_{0-11,5}$  50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2 a 121,5 ± 37,3 ng.hod/ml.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není s přípravkem Concerta žádná zkušenost. Po perorálním podání radioaktivně označeného methylfenidátu byl methylfenidát extenzivně metabolizován a přibližně 80 % radioaktivity se vyloučilo močí ve formě PPA. Vzhledem k tomu, že ledvinová clearance není významnou cestou clearance methylfenidátu, neočekává se, že by porucha ledvin měla významný vliv na farmakokinetiku přípravku Concerta.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není s přípravkem Concerta žádná zkušenost.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Kancerogenita

Při celoživotních studiích kancerogenity u potkanů a myší byl zaznamenán pouze u myších samců zvýšený počet maligních tumorů jater. Význam tohoto nálezu pro člověka není znám.

Methylfenidát neovlivnil reprodukční schopnost nebo plodnost při nízkých násobcích klinické dávky.

#### Těhotenství - vývoj embrya/plodu

Methylfenidát není považován za teratogenní u potkanů a králíků. Fetální (tj. celková ztráta vrhu) a mateřská toxicita byla zaznamenány u potkanů při dávkách toxických pro matku.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen (E 321)

Acetát celulózy

Hypromelóza (E 464)

Kyselina fosforečná 85%

Poloxamer 188

Polyethylenoxidy 200K a 7000K

Povidon K 29/32

Chlorid sodný

Kyselina stearová

Kyselina jantarová

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172) (pouze síla 54 mg)

#### Potahová vrstva tablety

Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze síla 18 a 54 mg)

Červený oxid železitý (E 172) (pouze síla 54 mg)

Hypromelóza (E 464)

Monohydrát laktózy

Kyselina stearová (pouze síla 18 mg)

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin

#### Průhledná potahová vrstva

Karnaubský vosk

Hypromelóza (E 464)

Makrogol 400

## Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)  
Hypromelóza (E 464)  
Propylenglykol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE láhev s PP dětským bezpečnostním uzávěrem s jedním nebo dvěma sáčky vysoušedla se silikagelem.

28 nebo 30 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
158 00 Praha 5  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Concerta 18 mg: 06/407/08-C  
Concerta 36 mg: 06/408/08-C  
Concerta 54 mg: 06/409/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 7. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 9. 2012

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 2. 2026