

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONCERTA 54 mg kontrollü salım tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metilfenidat hidroklorür 54 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 8 mg

Sodyum klorür 36 mg

Bütıl hidroksitoluen 0.09 mg

Propilen glikol <0.001

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım tableti.

Bir tarafına siyah mürekkeple "alza 54" yazılmış kapsül biçiminde kahverengimsi kırmızı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CONCERTA Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) tedavisinde endikedir.

CONCERTA'nın DEHB tedavisindeki etkinliği, DEHB için DSM-IV kriterlerini karşılayan 6-17 yaşındaki çocuk ve ergenler ve 18-65 yaşındaki yetişkinlerde yapılan kontrollü klinik araştırmadan elde edilmiştir.

CONCERTA diğer tedaviler tek başına yetersiz olduğunda, kapsamlı bir tedavi programının parçası olarak kullanılmalıdır. Bu hastalarda, DEHB için kapsamlı bir tedavi programı, diğer önlemleri (psikolojik, eğitsel, sosyal) de içermelidir. Tanı, DSM-IV kriterlerine ya da ICD-10 kılavuzuna göre ve hastanın tam hikayesi ve değerlendirmesine dayandırılarak konmuş olmalıdır.

CONCERTA tedavisi DEHB'li tüm hastalarda gerekmebilir. İlaça başlama kararı hastanın semptomlarının ciddiyetinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine dayalı olarak verilmelidir.

CONCERTA gibi stimulan ilaçlar çevresel faktörlere ve/veya psikozlar dahil diğer primer psikiyatrik hastalıklara sekonder olarak gelişen durumlarda hastaların kullanımı için amaçlanmamıştır. Uygun eğitsel yaklaşım esastır ve psikososyal girişimler genellikle yararlıdır.

Bu sendromun spesifik etiyojisi bilinmemektedir. Tek bir tanısai testi yoktur. Yeterli bir tanı için tıbbi ve özel psikolojik, eğitimsel ve sosyal kaynakların kullanılması gerekir. Öğrenme yetisi etkilenmiş olabilir ya da olmayabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CONCERTA ile tedavi öncesi izleme:

İlaç reçete edilmeden önce, hastanın kardiyovasküler durumu (kan basıncı, kalp atım sayısı) kontrol edilmeli ve değerlendirilmelidir.

Hastanın kapsamlı hikayesi; eşzamanlı kullanılan ilaçları, önceki ve mevcut eş zamanlı medikal ve psikiyatrik bozukları veya semptomları, ailede ani kardiyak/açıklanamayan ölüm öyküsünü içermelidir. Hastanın tedavi öncesi boy ve kilosu büyüme tablosuna kaydedilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

CONCERTA ile tedavi süresince izleme:

Hastanın büyüme, psikiyatrik ve kardiyovasküler durumu düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

- Doz ayarlaması sırasında ve sonrasında en az altı ayda bir kan basıncı ve nabız kaydedilmelidir.
- Boy, kilo ve iştah, en az altı ayda bir büyüme tablosuna kaydedilmelidir.
- Her doz ayarlamasında ve en az altı ayda bir ve her muayenede, hastalar, yeni psikiyatrik bozuklukların gelişip gelişmediği veya mevcut bozuklukların kötüleşip kötüleşmediği bakımından değerlendirilmelidir.

Hasta, metilfenidatı eğlence amaçlı, yanlış kullanma ve kötüye kullanma riski açısından izlenmelidir.

Pozoloji:CONCERTA'yı (metilfenidat) ilk kez alacak olan hastalar:

Concerta ile klinik deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Concerta tüm DEHB sendromlu çocuklarda endike olmayabilir. Kısa etkili metilfenidat formülasyonların düşük dozları metilfenidatı yeni kullanacak hastaları tedavi etmek için yeterli kabul edilebilir. Metilfenidatın gereksiz yüksek dozlarda kullanımını önlemek amacıyla sorumlu doktor tarafından dikkatli doz titrasyonu gerekir.

CONCERTA'nın halen metilfenidat almayan ya da metilfenidat dışında başka stimulan ilaç almakta olan hastalar için önerilen başlangıç dozu çocuklar ve adolesanlarda günde bir kez 18 mg ve yetişkinlerde günde bir kez 18 -36 mg'dır.

Halen CONCERTA (metilfenidat) almakta olan hastalar:

Halen günde 2-3 kez 10-60 mg/gün dozlarda metilfenidat almakta olan hastalara önerilen CONCERTA dozu aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Dozlama önerileri mevcut doz rejimine ve klinik değerlendirmesine dayanır.

Diğer Metilfenidat Rejimlerinden CONCERTA'ya Geçiş için

Önerilen Doz Dönüşüm Tablosu

Önceki Metilfenidat Günlük Dozu	Önerilen CONCERTA Başlangıç Dozu
Günde 2-3 kez 5 mg metilfenidat	Her sabah 18 mg
Günde 2-3 kez 10 mg metilfenidat	Her sabah 36 mg
Günde 2-3 kez 15 mg metilfenidat	Her sabah 54 mg
Günde 2-3 kez 20 mg metilfenidat	Her sabah 72 mg

İyileşme, uygun doz ayarlaması sonrası bir aylık dönemde gözlenmediyse ilaç kesilmelidir.

Doz Titrasyonu:

Dikkatli doz titrasyonu CONCERTA ile tedavinin başlangıcında gereklidir. Doz titrasyonu mümkün olan en küçük dozdan başlamalıdır. 27 mg doz formu, 18 mg ve 36 mg doz aralıklarında reçete edilmesini isteyenler için uygundur.

Bu ilacın diğer formları ve diğer metilfenidat içeren ilaçlar da mevcuttur.

Doz, 18 mg'lık artışlar ile ayarlanabilir, genelde yaklaşık bir haftalık aralıklarla doz ayarlamasına devam edilebilir.

Doz, hastanın gereksinimlerine ve yanıtlarına bağlı olarak bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Doz, bir haftalık aralıklarla 18 mg'lık artışlarla yükseltilebilir. Çocuklarda (6-12 yaş) kullanılabilecek maksimum günlük doz 54 mg, adolesanlarda (13-17 yaş) ve yetişkinlerde (18-65 yaş) 72 mg'dır. Bu dozların üstüne çıkılmamalıdır.

Çocuklar ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenlilik ve etkililiği kontrollü çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Metilfenidat tedavi süresi belirsiz olmamalıdır. Metilfenidat tedavisi genellikle ergenlik sırasında veya sonrasında kesilir. DEHB'li çocuklarda ve adolesanlarda uzun süreli (12 ay üzeri) metilfenidat kullanımına karar veren doktor, hastanın farmakoterapi olmaksızın işlevselliğini değerlendirmek amacı ile belirli aralıklarda, ilaçsız deneme süresi ile ilacın uzun süreli faydasını tekrar değerlendirmelidir. Metilfenidat kullanımının, en az yılda bir kez kesilmesi ve çocuğun durumunun (tercihen okul tatili dönemlerinde) değerlendirilmesi önerilmektedir. İlaç geçici veya kalıcı olarak durdurulduğunda iyileşme sürdürülebilir.

Doz azaltımı ve ilacın kesilmesi:

Semptomlar, uygun doz ayarlaması sonrası bir aylık dönemde gelişme göstermezse, tedavi kesilmelidir. Semptomların paradoksik olarak ağırlaştığı ya da başka advers olayların meydana geldiği durumlarda, doz azaltılmalı ya da eğer gerekli ise ilaç kesilmelidir.

Yetişkinlerde kullanım

Belirtileri yetişkinlikte devam eden ve tedaviden anlamlı fayda gösteren ergenlerde, tedaviye yetişkinlik döneminde devam etmek uygun olabilir. Fakat CONCERTA ile tedaviye yetişkinlerde başlamak uygun değildir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yaşlılarda kullanım

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanım

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Metilfenidatın bu yaş grubunda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

CONCERTA oral yolla günde bir kez uygulanır. Etkinin doz alımı sonrası 12 saat süresince mevcut olduğu gösterildiğinden, ürün günde bir kez sabahları alınmalıdır.

Uygulama şekli:

CONCERTA bütün halinde su ile yutulmalı; çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

CONCERTA besinlerle ya da beraberinde besin alınmaksızın uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

CONCERTA'nın böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. İnsanlara radyoaktif olarak işaretlenmiş metilfenidat uygulanmasından sonra metilfenidat büyük ölçüde karaciğerde metabolize olmuştur ve radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda (alfa)-fenil-piperidin asetik asit (PPA) biçiminde atılmıştır. Renal klerens, metilfenidatın klerensinde önemli bir yol olmadığından, böbrek yetmezliğinin CONCERTA'nın farmakokinetiği üzerinde çok küçük bir etki yaratması beklenir. Doz ayarlaması gerekebilir.

CONCERTA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

CONCERTA'nın 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir. CONCERTA 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

CONCERTA'nın 65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda kullanımı kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CONCERTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metilfenidata ya da ürünün diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda;
- Glokomu olan hastalarda;
- Feokromasitomalı hastalarda;
- Non-selektif, geri dönüşsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) yapılan tedavi sırasında ve bu tür bir inhibitörünün kesilmesini takiben en az 14 günlük bir süre boyunca (hipertansif kriz meydana gelebilir) (Bkz. Bölüm 4.5).

- Hipertiroidi veya tirotoksikozu olan hastalarda;
- Ağır depresyon, anoreksiya nervoza veya anoreksik bozukluklar, intihar eğilimi, psikotik semptomlar, şiddetli duygudurum bozuklukları, mani, şizofreni, psikopatik ya da borderline kişilik bozuklukları olan hastalarda;
- Ağır ve episodik (Tip I) bipolar duygudurum bozukluğu tanısı alan ya da hikayesi olan hastalarda;
- Şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği, arterial okluzif hastalıklar, anjina, hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü, hayatı tehdit edebilecek aritmi, kardiyak iyon kanallarının fonksiyon bozukluğunun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarda;
- Önceden var olan serebrovasküler (örn: serebral anevrizma, vaskülit veya felç) hastalıklarda;

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metilfenidat tedavisi DEHB'li çocukların tümünde endike değildir ve ilaca başlama kararı çocuğun yaşı ile ilgili olarak, semptomların şiddeti ve kronikliğinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine dayalı olarak verilmelidir.

Çocuklar ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenlilik ve etkililiği kontrollü çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Metilfenidat tedavi süresi belirsiz olmamalıdır. Metilfenidat tedavisi genellikle ergenlik sırasında veya sonrasında kesilir. Uzun süreli tedavi (Örn. 12 aydan uzun süre) gören hastaların Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4'e göre kardiyovasküler durum, büyüme, iştah, yeniden psikiyatrik bozukluk gelişimi veya mevcut bozukluğun kötüleşmesi açısından sürekli olarak dikkatle izlenmesi gerekmektedir. İzlenmesi gereken psikiyatrik bozukluklar; motor ve vokal tikler, agresif veya düşmanca davranış, ajitasyon, anksiyete, depresyon, psikoz, mani, delüzyon, iritabilite, doğallığın kaybı, geri çekilme ve bir düşünce veya harekete fazlasıyla saplanıp kalmayı içerir (ancak bunlarla sınırlı değildir).

DEHB'li çocuklarda ve adolesanlarda uzun süreli (12 ay üzeri) metilfenidat kullanımına karar veren doktor, hastanın farmakoterapi olmaksızın işlevselliğini değerlendirmek amacı ile belirli aralıklarda, ilaçsız deneme süresi ile ilacın uzun süreli faydasını tekrar değerlendirmelidir. Metilfenidat kullanımının, en az yılda bir kez kesilmesi ve çocuğun durumunun (tercihen okul tatili dönemlerinde) değerlendirilmesi önerilmektedir. İlaç geçici veya kalıcı olarak durdurulduğunda iyileşme sürdürülebilir.

Yetişkinlerde kullanım

Erişkinlerde tedavinin başlangıcı veya 18 yaş üzerinde tedavinin rutin devamlılığı için güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir. Eğer adolesan 18 yaşına ulaşınca ilacın kesilmesi başarılı değilse yetişkinlikte de tedaviye devam edilmesi gerekebilir. Bu tip yetişkinlerin tedaviye devam etme ihtiyacı düzenli olarak gözden geçirilmeli ve her yıl ele alınmalıdır

Yaşlılarda kullanım

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanım

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Metilfenidatın bu yaş grubunda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Kardiyovasküler durum

Uyarıcı ilaçlarla tedavi edilmesi düşünülen hastaların kardiyak hastalık açısından ani kardiyak veya açıklanamayan ölüm ya da malign aritmi ile ilgili aile öyküsü alınmalıdır, fiziksel muayenesi yapılmalıdır. Şüpheli aile öyküsü ya da hastalık izlenimini durumunda bir uzman tarafından kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir. Metilfenidat kullanımı sırasında palpasyon, efor sonucu göğüs ağrısı, açıklanamayan senkop, dispne veya kardiyak hastalığı düşündüren başka semptomların geliştiği hastalar acilen bir uzman tarafından kardiyak değerlendirmeye alınmalıdır.

Metilfenidatın DEHB’li çocuklarda ve adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarından elde edilen analiz verileri metilfenidat kullanan hastaların genellikle diastolik ve sistolik kan basınçlarında kontrol grubuna göre 10 mmHg’den daha fazla değişiklik olabileceğini göstermiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda bu kardiyovasküler etkilerin kısa ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir, ancak klinik çalışma verilerinde gözlemlenen bu etkiler sonucunda klinik komplikasyon olasılığı göz ardı edilemez. **Kan basıncında veya kalp hızında artış nedeni ile riskli hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.** Metilfenidat ile tedavide kontrendike olan durumlar için Bölüm 4.3’e bakınız.

Kardiyovasküler durum dikkatli izlenmelidir. Her doz ayarlamasında ve sonrasında en az her altı ayda bir kan basıncı ve nabız yüzdeleri bir çizelgeye kaydedilmelidir.

Mevcut bir kardiyovasküler bozukluk durumunda bir uzman çocuk kardiyoloğunun tavsiyesi olmadıkça metilfenidat kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Ani ölüm ve mevcut olan yapısal kardiyak anomaliler veya diğer ciddi kardiyak bozukluklar

Çocuklarda normal dozlarda santral sinir sistemi stimulanlarının kullanılması ile ilişkili ani ölüm bildirilmiştir, ölüm bildirilen bazı çocuklarda yapısal kardiyak anomali ya da diğer ciddi kalp problemleri vardı. Bununla birlikte, bazı ciddi kalp problemleri tek başına ani ölüm açısından artmış bir risk taşısa da, stimulanların semptomimetik etkilerine artmış duyarlılık açısından risk taşıyan ciddi kardiyak problem, bilinen yapısal kardiyak anomali, kardiyomiyopati, ciddi kalp ritm anomali olan çocuklar veya adolensanlar için stimulanlar önerilmemektedir.

Yanlış kullanım ve kardiyovasküler olaylar

Santral sinir sistemi stimulanlarının yanlış kullanımı ani ölüm ve diğer ciddi kardiyovasküler advers olaylarla ilişkilendirilebilir.

Serebrovasküler bozukluklar

Metilfenidat tedavisinin kontrendike olduğu serebrovasküler durumlar için Bölüm 4.3'e bakınız. Ek risk faktörlerine sahip (kardiyovasküler hastalık öyküsü, kan basıncını arttıran eşzamanlı ilaç kullanımı) hastalar, metilfenidat tedavisine başladıktan sonra her doktor ziyaretinde nörolojik işaretler ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Serebral vaskülit, metilfenidat kullanımı ile görülen çok nadir bir idiyosenkrazik reaksiyondur. Yüksek risk grubu olabilecek hastaların belirlenmesi ve altta yatan klinik problemin ilk belirleyicisi olabilen semptomların başlaması hakkında çok az kanıt vardır. Yüksek şüpheli duruma dayanan vaskülitin erken tanısı, metilfenidatın hemen kesilmesi ve erken tedaviye olanak sağlayabilir. Bu nedenle metilfenidat tedavisi sırasında serebral iskemi ile ilgili yeni nörolojik semptomların gözlemlendiği hastalarda tanı tekrar değerlendirilmelidir. Bu semptomlar şiddetli baş ağrısı, uyuşukluk, halsizlik, paraliz, görme, konuşma, dil, hafıza veya koordinasyon bozukluğunu içerebilir.

Hemiplejik serebral palsili hastalarda metilfenidat kullanımı kontrendike değildir.

Psikiyatrik bozukluklar

DEHB ile komorbid psikiyatrik bozukluklar yaygındır. Bu durum stimulan ürünler reçete edilirken dikkate alınmalıdır. Psikiyatrik semptomların ortaya çıkması veya mevcut

psikiyatrik bozuklukların kötüleşmesi durumunda, hasta için fayda riskten fazla olmadığı sürece metilfenidat verilmemelidir.

Hastalar dozun her ayarlamasında, sonrasında en az her altı ayda bir ve her doktor ziyaretinde psikiyatrik bozuklukların gelişmesi veya kötüleşmesi açısından takip edilmelidir; tedavinin kesilmesi uygun olabilir.

Mevcut psikotik veya manik semptomların kötüleşmesi

Psikotik hastalarda, metilfenidat uygulanması davranış ve düşünme bozukluğu semptomlarını ağırlaştırabilir.

Yeni psikotik ve manik semptomların ortaya çıkması

Daha önceden psikotik hastalık veya mani öyküsü olmayan çocuklarda ve adolesanlarda tedaviyle ortaya çıkan psikotik semptomlar (görsel/dokunsal/işitsel halüsinasyonlar ve delüzyonlar) veya mani normal dozda metilfenidat kullanımından kaynaklanabilir. Eğer manik veya psikotik semptomlar oluşursa, metilfenidatın rolü değerlendirilmeli, gerekirse tedavi kesilmelidir.

Agresif veya saldırgan davranış

Stimulanlarla tedavi agresiflik ve saldırganlığın ortaya çıkmasına ya da kötüleşmesine neden olabilir. Metilfenidat ile tedavi gören hastalar tedavinin başlangıcında, her doz ayarlamasında, sonrasında en azından her altı ayda bir ve her muayenede agresif davranışlar veya saldırganlığın ortaya çıkması ya da kötüleşmesi açısından yakından izlenmelidir. Doktorlar, davranış değişikliği görülen hastalarda yukarı veya aşağı doğru titrasyonun uygun olabileceğini akılda tutarak tedavi rejiminin ayarlanması ihtiyacını değerlendirmelidir. Tedavi kesintisi düşünülebilir.

İntihar eğilimi

DEHB tedavisi sırasında intihar düşüncesi veya davranışı gelişen hastalar derhal bir doktor tarafından değerlendirilmelidir. Altta yatan bir psikiyatrik durumun kötüleşmesi veya metilfenidat ile tedavinin olası rolü değerlendirilmelidir. Altta yatan psikiyatrik durumun tedavisi gerekebilir ve metilfenidat tedavisinin bırakılması olasılığı değerlendirilmelidir.

Tikler

Metilfenidat, motor ve verbal tiklerin başlaması ya da şiddetlenmesi ile ilişkilidir. Tourette sendromunda ağırlaşma da bildirilmiştir. Metilfenidat kullanımı öncesi hastanın aile öyküsü

alınmalı, çocuklarda tikler veya Tourette sendromu için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Metilfenidat tedavisi süresince hastalarda tiklerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi düzenli olarak izlenmelidir. Takip, her doz ayarlamasında ve sonrasında en azından her 6 ayda bir ya da her doktor ziyaretinde yapılmalıdır.

Anksiyete, ajitasyon veya gerginlik

Metilfenidat var olan anksiyete, ajitasyon ve gerginliği kötüleştirebilir. Hastalar anksiyete, ajitasyon ve gerginlik açısından öncelikle değerlendirmelidir ve **hastalar tedavi sırasında her doz ayarlamasında ve en az her 6 ayda bir ya da her muayenede semptomların ortaya çıkışı veya kötüleşmesi açısından düzenli olarak takip edilmelidir.**

Bipolar bozukluk şekilleri

Komorbid bipolar bozukluğu olan DEHB'li hastalar (tedavi edilmemiş tip I Bipolar Bozukluk veya diğer bipolar bozukluk formları) metilfenidat kullanımı sırasında, mikst/manik nöbetlerin şiddetlenmesi olasılığı nedeni ile izlenmelidir. Komorbid depresif semptomları olan hastaların metilfenidat tedavisine başlamadan önce bipolar bozukluk açısından risk taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi için uygun şekilde taranmalıdır; bu tarama, aile öyküsünde intiharı, bipolar bozukluğu ve depresyonu içeren detaylı psikiyatrik öyküyü içermelidir. **Bu hastalarda sürekli olarak yakından takip büyük önem taşımaktadır (Bkz. yukarıda 'Psikiyatrik Bozukluklar' ve Bölüm 4.2.). Hastalar her doz ayarlamasında ve sonrasında en az her 6 ayda bir ve her doktor ziyaretinde semptomlar açısından takip edilmelidir.**

Büyüme

Metilfenidatın çocuklarda uzun süreli kullanımı sırasında kilo alımında orta derecede yavaşlama ve büyüme geriliği saptanmıştır.

Metilfenidatın boy ve kilo üzerindeki nihai etkileri bilinmemektedir ve çalışılmaktadır.

Metilfenidat kullanımı sırasında büyüme takip edilmelidir: boy, kilo ve iştah en az altı ayda bir büyüme tablosuna kaydedilmelidir. Beklendiği şekilde büyümeyen, uzamayan ya da kilo almayan hastaların tedavileri kesilmelidir.

Nöbetler

Metilfenidat epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Metilfenidatın daha önceden nöbet öyküsü olan hastaların, nöbetleri olmaksızın önceden EEG anormallikleri (değişikliği) olan hastaların ve çok ender olarak nöbet öyküsü ve önceden nöbetlere dair hiçbir EEG

bulgusu olmayan hastalarda nöbet eşiğini düşürebileceğine dair bazı klinik bulgular mevcuttur. Nöbet sıklığı artarsa veya yeni nöbet gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir.

Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve diversiyon

Hastalar metilfenidatın diversiyon, yanlış ve kötüye kullanım riski açısından dikkatle izlenmelidir.

Metilfenidat ilaç bağımlılığı ya da alkolizm öyküsü olan hastalara verilirken olası kötüye kullanım, yanlış kullanım ve diversiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Kronik kötüye kullanım, değişik derecelerde anormal davranışla birlikte belirgin toleransa ve psikolojik bağımlılığa neden olabilir. Özellikle parenteral yolla suistimali gerçek psikotik episodlara neden olabilir.

DEHB tedavisine karar verirken hastanın yaşı, madde kullanım bozukluğu açısından risk faktörlerinin varlığı (komorbid karşıt olma-karşı gelme bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi), önceki veya mevcut madde kötüye kullanımını dikkate alınmalıdır. Duygusal değişkenliği olan hastalarda (alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olanlar gibi) dozajı kendi inisiyatiflerine göre artırabileceğinden bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

Madde kötü kullanımı açısından yüksek riskli bazı hastalar için metilfenidat veya diğer stimulan kullanımı uygun olmayabilir ve uyarıcı olmayan tedaviler dikkate alınmalıdır.

İlacın kesilmesi

İlacın kesilmesi sırasında kronik aşırı hareketliliğin yanı sıra olası depresyon açısından hasta gözlenmelidir. Bazı hastalar uzun süreli takip gerektirir.

Kötüye kullanım durumunda ağır depresyon gelişebileceğinden hasta izlenmelidir.

Yorgunluk

Metilfenidat yorgunluğun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Metilfenidat formülasyonu seçimi

Metilfenidat içeren ilacın kullanımına tedaviyi yapan hekimin hastalarını değerlendirerek bireysel olarak karar vermesi gerekir ve bu seçim istenen etkinin süresine bağlıdır.

İlaç taraması

Bu ilaç, içerdiği metilfenidat nedeniyle amfetamin laboratuvar testlerinde özellikle de immunoassay temelli tarama testlerinde yanlış pozitif çıkabilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Metilfenidatın böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair bir deneyim yoktur.

Hematolojik etkiler

Metilfenidat ile uzun süreli tedavinin güvenliliği tam olarak bilinmemektedir. Lökopeni, trombositopeni, anemi veya ciddi renal ya da hepatik bozuklukları da içeren diğer değişikliklerin görülmesi durumunda tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Gastrointestinal tıkanma potansiyeli

CONCERTA tableti deforme olmayan nitelikte olduğundan ve gastrointestinal kanal içinde kayda değer bir şekil değişikliğine uğramadığından, önceden var olan ciddi gastrointestinal daralması (patolojik ya da iyatrojenik) bulunan hastalara ya da disfajisi olan veya tabletleri yutarken belirgin zorluk çeken hastalara uygulanmamalıdır. Bilinen daralmaları olan hastalarda deforme olmayan nitelikte kontrollü salım formüllerin yutulmasıyla ilişkili olarak ender şekilde obstrüktif semptomlar bildirilmiştir.

Tabletin uzatılmış salımlı olması nedeniyle, CONCERTA sadece tableti bütün yutabilen hastalarda kullanılmalıdır. Hastalar, CONCERTA'nın sıvı yardımı ile bütün olarak yutulması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Tabletler bölünmemeli, çiğnenmemeli, ya da ezilmemelidir. İlaç kontrollü bir hızda ilacın salınması için tasarlanmış emilemeyen bir kabuk içinde bulunur. Tablet kabuğu vücut tarafından elimine edilir; hastalar bazen kendi dışkılarında tablet gibi görünen bir şey fark ederse endişe etmemelidirler.

Priapizm

Metilfenidat ürünleri (CONCERTA dahil) kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda acil tıbbi müdahalenin (bazen cerrahi müdahale) gerekli olduğu, uzamış ve ağrılı ereksiyon bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Priapizm, metilfenidat kullanıldıktan bir süre sonra, genellikle dozun artırılmasını takiben gelişebilmektedir. Priapizm aynı zamanda metilfenidat bırakıldıktan sonra geriçekilme (ilaca ara verme veya kesilmesi) periyodunda da oluşmuştur. Normal olmayan şekilde uzamış ereksiyon veya ağrılı ve sık görülen ereksiyon gelişen hastaların acil tıbbi yardım istemesi gerekmektedir.

Bu ilaç laktoz içerdiğinden nadir görülen kalıtsal hastalıklar arasında bulunan galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan kişiler bu ilacı kullanmamalıdır.

CONCERTA her bir tablette 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Bu tıbbi ürün Butil hidroksitoluen içermesine rağmen uygulama yolu nedeniyle uyarı gerekmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda (200mg/kg)'dan daha az propilen glikol ihtiva eder; yani esasında "propilen glikol" içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşim

Metilfenidatın eşzamanlı olarak uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle metilfenidatı diğer ilaçlarla (özellikle terapötik alanı dar olan ilaçlar) kombine ederken dikkatli olunması önerilmektedir.

Metilfenidat, sitokrom P450 tarafından klinik olarak anlamlı derecede metabolize edilmez. Sitokrom P450 indükleyicileri veya inhibitörlerinin metilfenidatın farmakokinetiği üzerinde anlamlı herhangi bir etkiye sahip olması beklenmemektedir. Bunun tersi olarak, metilfenidatın d- ve l- enantiomerleri sitokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı anlamlı olarak inhibe etmemektedir. Ancak, metilfenidatın, antikoagülan kumarin'in, antikonvülzanların (örneğin fenobarbital, fenitoin, primidon) ve bazı antidepresanların (trisiklikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri) metabolizmasını inhibe edebileceğine dair raporlar vardır. Birlikte metilfenidat uygulanmasına başlarken ya da birlikte uygulanan metilfenidat kesilirken doz ayarlaması yapmak ve plazmadaki ilaç konsantrasyonlarını (ya da kumarin alınması durumunda pıhtılaşma zamanlarını) izlemek gerekli olabilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Antihipertansif ilaçlar

Metilfenidat hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçların etkililiğini azaltabilir.

Kan basıncını artıran ilaçlarla kullanım

Metilfenidatın kan basıncını artırabilen başka ilaçlarla eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Kardiyovasküler ve Serebrovasküler durum).

Olası bir hipertansif kriz nedeniyle, non-selektif geri dönüşsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) tedavi gören veya önceki 2 hafta boyunca tedavi görmüş hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Alkol ile birlikte kullanım

Alkol, metilfenidat da dahil olmak üzere psikoaktif ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki advers etkilerini şiddetlendirebilir. Bu nedenle hastaların tedavi sırasında alkolden uzak durmaları önerilmektedir.

Halojenli anesteziyelerle birlikte kullanım

Ameliyat sırasında halojenli anesteziyelerle birlikte kullanımı ile ani kan basıncı yükselmesi riski vardır. Ameliyat planlanıyorsa, ameliyat günü metilfenidat kullanılmamalıdır.

Santral etkili alfa-2 agonistleri ile birlikte kullanım (ör. klonidin)

Klonidin ve diğer santral etkili alfa-2-agonistleri ile birlikte metilfenidat kullanımının güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Dopaminerjik ilaçlarla kullanım

Metilfenidatın antipsikotikleri de içeren dopaminerjik ilaçlar ile birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilir. Metilfenidat ekstraselüler dopamin düzeylerini arttırdığından metilfenidat doğrudan veya dolaylı dopamin agonistleri (DOPA ve trisiklik antidepresanlar dahil) veya dopamin antagonistleri (antipsikotikler dahil) ile eşzamanlı uygulandığında farmakodinamik etkileşime girebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Metilfenidatın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Metilfenidatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

Yenidoğan kardiyorespiratuvar toksisite vakaları, özellikle fetal taşikardi ve solunum sıkıntısı spontan olgu raporlarında bildirilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar maternal toksik dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CONCERTA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Tedaviyi ertelemenin gebelikte daha büyük risk oluşturacağı şeklinde klinik karara varılmadığı sürece metilfenidat kullanımı gebelikte tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Metilfenidat ile tedavi edilmiş bir annenin sütünde metilfenidata rastlanmıştır.

Metilfenidat kullanan bir annenin emzirdiği bebeğin kilosunda belirlenmemiş bir azalmanın olduğu; ancak annenin metilfenidat tedavisini kestikten sonra bebeğin kilo aldığı ile ilgili bir vaka raporu bulunmaktadır. Emzirme dönemindeki bebekler için risk göz ardı edilmemelidir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CONCERTA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CONCERTA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Klinik olmayan çalışmalarda ilgili bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metilfenidat sersemlik, uyuşukluk ile akomodasyon güçlükleri, diplopi ve görme bulanıklığı gibi görme bozukluklarına neden olabilir. Araç ve makine kullanımı üzerinde orta şiddette bir etki yapabilir. Hastalar olası etkiler konusunda uyarılmalıdır. Etkilenmeleri durumunda araç sürme ve makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerden kaçınmaları söylenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler CONCERTA ve diğer bütün metilfenidat hidroklorür formülasyonlarından elde edilen verilere dayanılarak hazırlanmıştır. Concerta ve diğer metilfenidat hidroklorür formülasyonlarından elde edilen advers reaksiyonların sıklıkları farklı ise, sıklık derecesi yüksek olan veritabanı kullanılmıştır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu#, sinüzit#

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi †, lökopeni †, trombositopeni, trombositopenik purpura

Bilinmiyor: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktik reaksiyonlar, auriküler şişlikler, büllöz bozukluklar, eksfoliyatif bozukluklar, ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, döküntü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları*

Yaygın: Anoreksi, iştah azalma †, çocuklarda uzun süreli kullanım sırasında orta derece boy ve kilo artışında azalma *

Psikiyatrik hastalıklar*

Çok yaygın: Uykusuzluk, sinirlilik

Yaygın: Duygulanımda labilite, saldırganlık*, ajitasyon*, anksiyete*†, depresyon*#, irritabilite, anormal davranış, ruh halinde ani değişimler, tikler*, uykuya dalamama#, depresif ruh hali#, libidoda azalma#, gerginlik#, dış gıcırdatma #, panik atak#

Yaygın olmayan: Psikotik bozukluklar*, işitsel, görsel ve dokunsal halüsinasyon*, öfke, intihar düşüncesi*, duygu durum değişikliği, huzursuzluk †, ağlamaklı olmak, Tourette sendromu'nun tiklerinin kötüleşmesi*, hızlı ve çok konuşma (lögore), aşırı uyanıklık, uyku bozuluğu

Seyrek: Mani* †, oryantasyon bozukluğu, libido bozukluğu, konfüze durum †,

Çok seyrek: İntihar girişimi (gerçekleştirilmiş intihar da dahil) * †, geçici depresif ruh hali*, anormal düşünce, apati †, tekrar eden davranışlar, aşırı odaklanma

Bilinmiyor: Delüzyon* †, düşünce bozuklukları*, bağımlılık. Hızlı salımlı formülasyonların kullanımında kötüye kullanım ve bağımlılık daha sık bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, diskinezi, psikomotor hiperaktivite, uyku hali, parestezi#, gerilim tipi baş ağrısı#

Yaygın olmayan: sedasyon, tremor †, uyuşukluk#

Çok seyrek: Konvülziyon, koreoatetoid hareketler, geri dönüşümlü iskemik nörolojik defisit, nöroleptik malignant sendrom (NMS çok seyrek olarak rapor edilmiştir. Bu raporların çoğunda hastaların diğer ilaçları kullanmasından dolayı metilfenidatın buradaki etkisi kesin değildir.)

Bilinmiyor: Serebrovasküler bozukluklar* † (vaskülit, serebral hemoraj, serebrovasküler kazalar, serebral arterit, serebral tıkanma dahil), grand mal konvülziyonlar*, migren †

Göz hastalıkları

Yaygın: Akomodasyon bozuklukları#

Yaygın olmayan: Görmede bulanıklık †, göz kuruluğu#

Seyrek: Görsel uyumda zorluklar, görmede yetersizlik, diplopi

Bilinmiyor: Midriyazis

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo #

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Aritmi, taşikardi, palpasyonlar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Anjina Pektoris

Çok seyrek: Kardiyak arest, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Supraventriküler taşikardi, bradikardi, ventriküler ekstrasistoller †, ekstrasistoller †

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon,

Yaygın olmayan: Ateş basması[#]

Çok seyrek: Serebral arterit ve/veya tıkanma, periferik soğuma, Raynaud fenomeni †

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, orofaringeal ağrı,

Yaygın olmayan: Dispne †

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karının üst kısmında ağrı, ishal, bulantı †, karın rahatsızlığı, kusma, ağız kuruluğu †, dispepsi[#]

Yaygın olmayan: Kabızlık

Hepato – bilier hastalıklar

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı[#]

Yaygın olmayan: Hepatik enzim artışı

Çok seyrek: Hepatik koma ve akut hepatik yetmezlik de dahil anormal karaciğer fonksiyonu, kan alkalın fosfataz artışı, kan bilirubin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem, ekfoliyatif durumlar, büllöz durumlar

Seyrek: Hiperhidroz †, maküler döküntü, eritem

Çok seyrek: Eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit, sabit ilaç döküntüsü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kaslarda gerginlik[#], kaslarda spazm[#]

Yaygın olmayan: Miyalji †, kaslarda seğirme

Çok seyrek: Kas krampları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, pollakiüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon[#]

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi, çocuklarda uzun süre kullanıma bağlı gelişmede yavaşlama*, bitkinlik†, iritabilite#, gergin hissetme#, asteni#, susama#

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı,

Çok seyrek: Ani kardiyak ölüm*

Bilinmiyor: Göğüste sıkıntı †, hiperpireksi

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında ve kalp atım hızında değişiklikler* (genelde artış), kiloda azalma*, (Alanin aminotransferazda artış)#

Yaygın olmayan: Kardiyak üfürüm*, hepatik enzimlerde artış

Çok seyrek: Kan alkalın fosfatazında artış, kan bilirubininde artış†, platelet sayısında azalma, anormal beyaz kan hücresi sayısı

Bu yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddettedir.

* Bölüm 4.4'e bakınız.

Sıklık yetişkin klinik çalışmalarından sağlanır, veriler çocuk ve adolesanlardan değildir; aynı zamanda çocuklar ve gençler için uygun olabilir.

† Sıklık çocuk ve adolesan klinik çalışmalarından sağlanır ve yetişkin hastalardaki klinik çalışmalarda daha yüksek sıklık rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimler

Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Priapizm

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalara doz aşımı tedavisi uygulanırken CONCERTA'dan metilfenidatın uzatılmış salım yaptığı unutulmamalıdır

Belirti ve Semptomlar

Akut yüksek doz, başlıca santral ve sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına sebep olmakla birlikte, kusma, ajitasyon, tremor, hiperrefleksi, kas seğirmesi, konvülziyon (takiben koma görülebilir), öfori, konfüzyon, halüsinasyon, deliryum, terleme, kızarma, baş ağrısı, hiperpireksi (yüksek ateş), taşikardi, çarpıntı, kalp atışlarında hızlanma, hipertansiyon, midriyazis ve mukoza kuruluğuna neden olur.

Önerilen tedavi

Metilfenidat doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur.

Tedavi uygun destekleyici uygulamalardan oluşur.

Hastanın kendi kendisine zarar vermesi önlenmeli ve hasta zaten mevcut olan aşırı uyarılmayı ağırlaştıracak dış stimulanlara karşı korunmalıdır. Aktif kömür etkinliği kanıtlanmamıştır.

Dolaşım ve solunum fonksiyonlarının devamı için yoğun bakım sağlanmalıdır. Pireksi için eksternal soğutma prosedürleri gerekli olabilir.

CONCERTA'nın doz aşımı tedavisinde periton diyalizi ya da ekstrakorporal hemodiyalizin etkinliği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikostimülanlar

ATC Kodu: N06BA04

Etki mekanizması:

Metilfenidat HCl santral sinir sistemi stimulanıdır. Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu'ndaki (DEHB) terapötik etki mekanizması bilinmemektedir. Metilfenidatın, presinaptik nöronlara noradrenalinin ve dopaminin gerilimini bloke ettiği ve monoaminlerin ekstrasöronal aralığa salımını arttırdığı düşünülmektedir. Metilfenidat, d- ve l-izomerlerinden oluşan rasemik bir karışımdır. Farmakolojik olarak d-izomeri l-izomerinden daha aktiftir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Önemli klinik çalışmalara göre, CONCERTA, hızlı salım Metilfenidat (IR) ile halihazırda stabilize edilen 321 hastada ve IR Metilfenidat ile daha önceden tedavi edilmemiş 95 hastada değerlendirildi.

Klinik alışmalar, her sabah bir kere CONCERTA alındığında ilacın etkilerinin ilaç alımı sonrası 12 saate kadar sürdüğünü gösterdi.

18 ila 65 yaşları arasındaki DEHB'li sekiz yüz doksan dokuz (899) erişkin, 5 ila 13 haftalık üç çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirildi. CONCERTA için, 18 ila 72 mg/gün'lük bir dozaj aralığında bazı kısa süreli etkililik gösterilmiştir, ancak bu 5 haftanın ötesinde sürekli olarak gösterilmemiştir. Conners'ın Yetişkin DEHB Derecelendirme leklerinde (CAARS) 5. haftadaki toplam skor (sonlanım noktası) yanıtın DEHB belirtilerinin başlangıçtan en az % 30 azalma olarak tanımlandığı ve son ziyaretlerinde eksik verileri olan kişilerin yanıt alınamayan kişiler olduğu varsayımıyla analiz edildiği bir çalışmada, plaseboya kıyasla hastaların anlamlı derecedeki daha yüksek oranı, 18, 36 veya 72 mg / gün dozlarında CONCERTA tedavisine yanıt verdi. Diğer iki çalışmada, son ziyaretlerinde eksik verilere sahip olan kişiler yanıt verici olmadığı varsayımıyla analiz edildiğinde, CONCERTA'nın plaseboya kıyasla sayısal avantajları vardı, ancak CONCERTA ve plasebo arasında önceden tanımlanmış yanıt kriterlerini karşılayan hasta oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmedi.

5.2. Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler

Günde bir kez olmak üzere tek ve çoklu doz uygulamalarını takiben Concerta'nın farmakokinetiğinde hiçbir değişiklik kaydedilmemiştir.

Emilim:

Metilfenidat kolayca emilir. Yetişkinlerde CONCERTA'nın oral yolla uygulanmasını takiben, plazma metilfenidat konsantrasyonları hızla artarak 1 ile 2 saat içerisinde bir başlangıç maksimumuna ulaşılır. Bundan sonra birkaç saat içinde konsantrasyon giderek artmaya devam eder. Doruk plazma konsantrasyonlarına 6 ile 8 saatte ulaşılır. Bu aşamanın ardından plazma metilfenidat düzeyleri yavaş yavaş düşmeye başlar. Günde üç kez alınan çabuk salımlı metilfenidatla ilişkili olarak gözlenen doruk ve çukur konsantrasyonları arasındaki dalgalanmalar, günde bir kez alınan CONCERTA ile en aza indirilir. Günde bir kez kullanılan CONCERTA ile çabuk salımlı metilfenidat formülasyonlarının bağlı biyoyararlanımı karşılaştırılabilir.

36 yetişkin hastaya günde bir kez 18 mg CONCERTA veya günde 3 kez 5 mg metilfenidat hidroklorür uygulamasından sonraki ortalama farmakokinetik parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1		
Ortalama ± SS Farmakokinetik Parametreler		
PARAMETRELER	CONCERTA (günde tek doz 18 mg) (n=36)	Metilfenidat hidroklorür (Günde 3 kez 5 mg) (n=35)
C_{maks} (ng/ml)	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0
T_{maks} (saat)	6.8 ± 1.8	6.5 ± 1.8
EAA_∞ (ng.saat/ml)	41.8 ± 13.9	38.0 ± 11.0
t_{1/2} (saat)	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5

Günde bir kez olmak üzere tek ve çoklu doz uygulamalarını takiben CONCERTA'nın farmakokinetiğinde hiçbir değişikliğin kaydedilmemiş olması anlamlı bir ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir. Günde bir kez olmak üzere çoklu doz uygulaması sonucu elde edilen EAA ve t_{1/2} değerleri CONCERTA'nın tek dozundan sonra elde edilenlerle benzerdir.

CONCERTA tek doz 18,36 ve 54 mg/gün yetişkinlere uygulandıktan sonra metilfenidatın C_{max} ve EAA_(0-inf) değerleri doz ile doğru orantılıdır.

Dağılım:

Yetişkinlerde plazma metilfenidat konsantrasyonları oral uygulamayı takiben bi-eksponensiyal olarak azalmaktadır. CONCERTA'nın oral yolla uygulanmasını takiben yetişkinlerde metilfenidatın yarılanma ömrü yaklaşık 3.5 saattir. Metilfenidat ve metabolitlerinin proteinlere bağlanma oranı yaklaşık %15'tir. Sanal dağılım hacmi yaklaşık 13 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda metilfenidat esas olarak çok az farmakolojik aktivitesi olan ya da hiç olmayan alfa-fenil piperidin asetik asit (PPA) de-esterifiye edilerek (PPA, değişmeyen maddenin yaklaşık 50 katı) büyük ölçüde metabolize edilir. Yetişkinlerde günde bir kez uygulanan PPA' ya metabolize olan CONCERTA'nın metabolizması günde üç kez uygulanan metilfenidatınkine benzerdir. CONCERTA'nın günde bir kez uygulanan tek ve çoklu dozlarının metabolizması benzerdir.

Eliminasyon:

İnsanlara radyoaktif-işaretili metilfenidatın oral dozunun uygulanmasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %90'ı idrarda saptanmıştır. İdrardaki ana metabolit, dozun yaklaşık %80'ine karşılık gelen PPA'dır.

Concerta verilmesinden sonra yetişkinlerde metilfenidat eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3,5 saattir. Oral uygulamanın ardından, dozun yaklaşık olarak %90'ı 48-96 saat içinde metabolitleri halinde idrarda ve %1-3 ile dışkıda atılır. Küçük miktarda değişmemiş metilfenidat idrarda (%1'den az) bulunmuştur. Ana üriner metabolit alfa-fenil-piperidin asetik asit (%60-90)'dir.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

CONCERTA'nın günde bir kez, 18, 36 ve 54 mg dozlarda sağlıklı yetişkinlere uygulanmasının ardından, d-metilfenidat için C_{maks} ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerleri doz-orantılı iken l-metilfenidat'ın C_{maks} ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerleri dozla orantılı olarak artmamıştır. CONCERTA uygulamasından sonra, l-izomerinin plazma konsantrasyonları, d-izomerinin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 1/40'ıdır.

Sağlıklı yetişkinlerde, 54-144 mg/gün dozda, günde bir kez uygulanan CONCERTA dozlarının tek ve çoklu doz uygulaması doğrusaldır ve toplam metilfenidat ve ana metaboliti olan PPAA için C_{maks} ve EAA_{inf} değerleri doza bağımlıdır. Tek doz ve kararlı durum (4.gün) klerens ve yarı-ömür parametreleri benzerdir ve metilfenidatın farmakokinetiğinin zamana bağımlı olmadığını göstermektedir. 54-144 mg/gün dozlarda metabolitin ana ilaca oranı tek doz ve çoklu doz uygulaması sonrasında sabittir.

18-72 mg/gün CONCERTA uygulanan, 13-16 yaş arasındaki DEHB'li adolesanlarda yapılan çoklu doz çalışmasında, d- ve toplam metilfenidatın ortalama C_{maks} ve EAA_{TAU} değerleri, doz ile orantılı olarak artış göstermiştir.

Besinlerin etkisi:

Yağ açısından zengin bir kahvaltıdan sonra veya aç karnına hastalara CONCERTA verildiğinde ilacın farmakokinetiğinde ya da farmakodinamik özelliklerinde farklılık gözlenmemiştir. Yiyecek varlığında veya yokluğunda doz ayarlanmasına ilişkin bir kanıt yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Sağlıklı yetişkinlerde CONCERTA'nın doza-uyarlanmış ortalama $EAA_{(0-\infty)}$ değerleri erkeklerde 36,7 ng.saat/ml ve kadınlarda 37,1 ng.saat/ml'dir; iki grup arasında hiçbir fark görülmemiştir.

İrk:

CONCERTA alan yetişkinlerde doza-uyarlanmış $EAA_{(0-\infty)}$ etnik gruplar arasında tutarlılık göstermiştir; bununla birlikte, çalışmaya katılan hasta gruplarının büyüklükleri, farmakokinetikteki etnik farklılıkları saptamaya yetecek boyutta olmayabilir.

Yaş:

6 yaşından küçük çocuklarda CONCERTA'nın farmakokinetiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır. 7-12 yaş arası çocuklarda CONCERTA'nın farmakokinetiği 18, 36, 54 mg sonrası şöyledir: Sırasıyla C_{max} 6.0 ± 1.3 , 11.3 ± 2.6 ve 15.0 ± 3.8 ng/mL, sırasıyla T_{max} 9.4 ± 0.02 , 8.1 ± 1.1 , 9.1 ± 2.5 h, ve sırasıyla $AUC_{0-11.5}$ 50.4 ± 7.8 , 87.7 ± 18.2 , 121.5 ± 37.3 ng.h/mL.

Böbrek yetmezliği:

CONCERTA'nın böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. İnsanlara radyoaktif olarak işaretlenmiş metilfenidat uygulanmasından sonra metilfenidat büyük ölçüde metabolize olmuştur ve radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda PPA biçiminde atılmıştır. Renal klerens, metilfenidatın klerensinde önemli bir yol olmadığından, böbrek yetmezliğinin CONCERTA'nın farmakokinetiği üzerinde çok küçük bir etki yaratması beklenir.

Karaciğer yetmezliği:

CONCERTA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

Farelerde ve sıçanlarda yürütülen bir ömür boyu karsinojenisite çalışmasında sadece erkek farelerde malign karaciğer tümörleri sayısında artış belirlenmiştir. Bu bulgunun insanlara olan önemi bilinmemektedir.

Metilfenidatin, klinik dozun düşük katlarında fertilite veya üreme performansına etkisi bulunmamaktadır.

Hamilelik- embriyonal/ fetal gelişme

Metilfenidatin sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu düşünülmemektedir. Fetal toksisite ve maternal toksisite, sıçanlarda maternal toksik dozlarda saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Butilhidroksitoluen (E321)

Selüloz asetat

Hipromeloz (E464)

Konsantre fosforik asit

Poloksamer 188

Polietilen oksit 200K ve 7000K

Povidon K 29-32

Sodyum klorür

Stearik asit

Suksinik asit

Demir oksit sarı (E172)

Demir oksit siyah (E172)

Demir oksit kırmızı (E172)

İlaç kaplama:

Demir oksit (sarı ve kırmızı) (E172)

Hipromeloz (E464)

Laktoz monohidrat,

Titanyum dioksit (E171)

Triasetin

Şeffaf kaplama:

Karnauba mumu

Hipromeloz (E464)

Makrogol 400

Baskı mürekkebi:

Demir oksit siyah (E172),

Hipromeloz (E464)

İzopropil alkol

Propilen glikol

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Şişenin kapağını sıkıca kapatınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İçerisinde bir veya iki adet nem tutucu bulunan çocuk korumalı, polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Paket büyüklükleri 30 tablet halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13
34810 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

116/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2004

Ruhsat yenileme tarihi : 25.03.2010

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ