

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONCERTA 36 mg kontrollü salım tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metilfenidat hidroklorür 36 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 17,6 mg

Sodyum klorür 36 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salım tableti.

Bir tarafına siyah mürekkeple "alza 36" yazılmış kapsül biçiminde beyaz 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 gerekmeyebilir. 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 gereklidir.

Bu sendromun spesifik etiyojisi bilinmemektedir. Tek bir tanısal 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).

- Her 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 önceden var olan psikiyatrik 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:

Bu hastalarda CONCERTA ile klinik deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). CONCERTA tüm DEHB sendromlu çocuklarda endike olmayabilir. Kısa etkili metilfenidat formülasyonlarının 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:

Doz önerileri mevcut doz rejimine ve klinik değerlendirmeye dayanır.

Tablo 1. 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. 18 mg ve 36 mg doz aralığında reçete edilmesini isteyen hekimler için 27 mg'lık doz bulunmaktadır.

Bu ilacın diğer formları ve metilfenidat içeren diğer 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) kullanılabilir 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 güvenilirlik 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 kesildiğinde iyileşme sürdürülebilir.

Doz azaltımı ve ilacın kesilmesi:

Semptomlar, uygun doz ayarlaması sonrası bir aylık dönemde gelişme göstermezse, tedavi kesilmelidir. Semptomların paradoksal 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 yetişkinlerde CONCERTA ile tedaviye başlamak uygun değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Yaşlılarda kullanım

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

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanım

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

CONCERTA oral yolla günde bir kez uygulanır. Etkinin doz alımı sonrası 12 saat süresince mevcut olduğu gösterildiği için, ilaç 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.

Geriyatrik popülasyon:

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

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 inhibitörlerin 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 duygu durum bozuklukları, mani, şizofreni, psikopatik ya da borderline (sınırdaki) kişilik bozuklukları teşhisi ya da geçmişi olan hastalarda;
- İyi kontrol edilmemiş ağır ve episodik (Tip I) bipolar duygudurum bozukluğu tanısı alan ya da hikayesi olan hastalarda;
- Önceden var olan kardiyovasküler (örn: şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği, arterial okluzif hastalık, anjina, hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı, kardiyomyopatiler, miyokard infarktüsü, hayatı tehdit edebilecek aritmiler ve kanalopatiler (iyon kanallarının fonksiyon bozukluğunun neden olduğu hastalıklar)) hastalıklarda;
- Önceden var olan serebrovasküler (örn: serebral anevrizma, vaskülit veya felç gibi vasküler anormallikler) hastalıklarda;

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metilfenidat tedavisi DEHB'li çocukların tümünde endike değildir ve ilaca başlama kararı çocuğun yaşı ile ilişkili bir şekilde, semptomların şiddeti ve kronisitesinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi sonucunda verilmelidir.

Çocuklar ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenlik 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 güvenilirlik 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 güvenilirlik ve etkililik çalışılmamıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanım

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Metilfenidatın bu yaş grubunda güvenilirliği 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 izlenimi 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 diyastolik ve sistolik kan basınçlarında kontrol grubuna göre 10 mmHg'dan daha fazla değişiklik olabileceğini göstermiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda bu kardiyovasküler etkilerin kısa ve uzun dönem

klirik sonuçları bilinmemektedir. Klinik alışma verilerinde gözlenen etkiler sonucunda, özellikle çocukluk/adolesan zamandaki tedaviye yetişkinlikte devam edildiğinde, klinik komplikasyon olasılığı gözardı 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.

Kardiyaskler durum dikkatli izlenmelidir. Her doz ayarlamasında ve sonrasında en az her altı ayda bir kan basıncı ve nabız yüzdelik bir çizelgeye kaydedilmelidir.

Mevcut bir kardiyovasküler bozukluk durumunda bir uzman ocuk kardiyoloğunun tavsiyesi olmadıkça metilfenidat kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Ani lm ve mevcut olan yapısal kardiyak anomaliler veya diğer ciddi kardiyak bozukluklar

Çocuklarda normal dozlarda santral sinir sistemi stimulanlarının kullanılması ile ilişkili ani ölüm bildirilmiştir. Bu ocukların bazılarında yapısal kardiyak anomali veya diğer ciddi kalp problemleri olduğu bildirilmiştir. Bazı ciddi kalp problemleri tek başına ani ölüm artışı için risk teşkil edebilir. Bununla birlikte stimulanların semptomimetik etkilerine bağlı olarak artmış duyarlılık gösteren bilinen yapısal kardiyak anomali, kardiyomiyopati, ciddi kalp ritim anomalisi veya diğer ciddi kardiyak problemi olan çocuklar veya adolesanlar 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 gibi) hastalar, metilfenidat tedavisine başladıktan sonra her doktor ziyaretinde nörolojik işaretler ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Serebral vaskülit, metilfenidat kullanımı ile görülen çok nadir bir idiyosenkratik reaksiyon gibi görünmektedir. Yüksek risk grubu olabilecek hastaların belirlenmesi ve altta yatan klinik problemin ilk belirleyicisi olabilen semptomların başlaması hakkında çok az kanıt bulunmaktadır. 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 bozuklular

DEHB ile komorbid psikiyatrik bozukluklar yaygındır. Bu durum stimulan ürünler reçete edilirken dikkate alınmalıdır. Ani 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 olası 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 hastalarda agresif davranışlar rapor edilmiştir (bkz Bölüm 4.8). 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 mutlaka hastanın aile öyküsü alınmalı, çocuklarda tikler veya Tourette sendromu için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Metilfenidat tedavisi süresince hastalar, tiklerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi açısından 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 ile tedavi olan hastalarda anksiyete, ajitasyon veya gerginlik rapor edilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Metilfenidat var olan anksiyete, ajitasyon ve gerginliği kötüleştirebilir ve anksiyete bazı hastalarda metilfenidat tedavisinin sonlandırılmasına sebep olabilir. 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 türleri

Karma/manik nöbetlerin şiddetlenmesi olasılığı nedeni ile komorbid bipolar bozukluğu olan DEHB'li hastaların (tedavi edilmemiş tip I Bipolar Bozukluk veya diğer bipolar bozukluk türleri) tedavisi amacıyla metilfenidatın kullanımında özel dikkat gereklidir. Metilfenidat tedavisine başlamadan önce komorbid depresif semptomları olan hastalar, 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 gereklidir (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 kullanım 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 hastalar, nöbetleri olmaksızın önceden EEG anormallikleri (değişikliği) olan hastalar ve 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.

Serotonerjik tıbbi ürünler ile birlikte kullanım

Serotonerjik tıbbi ürünler ile metilfenidat birlikte uygulandıktan sonra serotonin sendromu bildirilmiştir. Metilfenidatın serotonerjik tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması gerekiyorsa, serotonin sendromu semptomlarının hızlı fark edilmesi önemlidir. Bu semptomlar arasında mental durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonomik instabilite (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikler (örn. hiperrefleksi, koordinasyonsuzluk, rijidite) ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn. bulantı, kusma, diyare) yer alabilir. Şüpheli serotonin sendromu durumunda, metilfenidat tedavisi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır.

Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve diversiyon

Hastalar metilfenidatın diversiyon, yanlış ve kötüye kullanımını 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 veya davranış bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi), önceki veya mevcut madde kötüye kullanımı dikkate alınmalıdır. Duygusal değişkenliği olan hastalar (alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olanlar gibi) dozu kendi inisiyatiflerine göre artırabileceği için bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır.

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

İlacın kesilmesi

İlacın kesilmesi sırasında kronik aşırı hareketliliğin yanı sıra olası depresyon gelişimi açısından hasta dikkatle gözlenmelidir. Bazı hastaların uzun süreli takibi gerekebilir.

Kötüye kullanım durumunda ağır depresyon gelişebileceği için hasta dikkatle izlenmelidir.

Yorgunluk

Metilfenidat yorgunluğun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Metilfenidat formülasyonu seçimi

Metilfenidat içeren ilacın kullanımına, tedaviyi yapan hekimin her hasta için özel olarak karar vermesi gerekir ve bu seçim istenen etkinin süresine bağlıdır.

İlaç taraması

Bu ilaç, içerdiği metilfenidat nedeniyle, amfetamin tayini için yapılan laboratuvar testlerinde özellikle de immunoassay temelli tarama testlerinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

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 tablet, deforme olmadığı ve gastrointestinal kanal içinde kayda değer bir şekil değişikliğine uğramadığı için, önceden ciddi gastrointestinal daralması (patolojik ya da iyatrojenik) olan hastalara ya da disfajisi olan veya tabletleri yutarken belirgin zorluk çeken hastalara uygulanmamalıdır. Deforme olmayan uzatılmış salımlı formülasyonların yutulmasıyla ilişkili olarak, bilinen daralmaları olan hastalarda nadir olarak 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. Tablet kontrollü bir hızda ilacın salınması için tasarlanmış emilemeyen bir kabuk içinde bulunur. Tablet kabuğu vücut tarafından elimine edilir; hastalar bazen kendi dışkılarında tablet benzeri bir şey fark ederse endişe etmemelidirler.

Priapizm

Metilfenidat ürünleri (CONCERTA dahil) kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda acil tıbbimüdahalenin(bazen cerrahi müdahale) gerekli olduğu, uzamış ve ağrılı ereksiyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Priapizm, metilfenidat kullanıldıktan bir süre sonra, tedavi rejiminde bir değişiklik sonrası, 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 içermesi nedeniyle nadir görülen kalıtsal hastalıklar arasında yer alan galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır.

CONCERTA her bir tablette 36 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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 aralığı dar olan ilaçlar) birlikte kullanırken 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. Diğer taraftan, metilfenidatın d- ve l- enantiomerleri sitokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı anlamlı olarak inhibe etmemektedir. Ancak, metilfenidatın, kumarin türevi antikoagülanlar ile, antikonvülzanların (örneğin fenobarbital, fenitoin, primidon) ve bazı antidepresanların (trisiklikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri) metabolizmasını inhibe edebileceğine dair raporlar vardır. Bu ilaçlar ile birlikte metilfenidat uygulanmasına başlarken ya da birlikte uygulanan metilfenidat kesilirken, adı geçen ilaçlar için 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 etkinliğini azaltabilir.

Kan basıncını artıran ilaçlarla kullanım

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

Metilfenidat, 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.

Serotonerjik tıbbi ürünler ile birlikte kullanım

Serotonerjik tıbbi ürünler ile metilfenidat birlikte uygulandıktan sonra serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir. Metilfenidatın serotonerjik tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması gerekliyse, serotonin sendromu semptomlarının hızlı fark edilmesi önemlidir (bkz. Bölüm 4.4). Şüpheli serotonin sendromu durumunda, metilfenidat tedavisi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır.

Halojenli anesteziplerle birlikte kullanım

Ameliyat sırasında halojenli anesteziplerle 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 uzun süreli güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Dopaminerjik ilaçlarla kullanım

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon :

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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

İlk trimesterde maruz kalan toplam yaklaşık 3400 gebenin yer aldığı bir kohort çalışmasının verileri, genel doğum kusurları riskinde bir artış göstermemektedir. Kardiyak malformasyon oluşum riskinde küçük bir artış gözlenmiş (toplu düzeltilmiş bağıl risk, 1,3; % 95 GA, 1-1,6) ve bu, maruz kalmayan gebeliklere kıyasla gebeliğin ilk trimesterinde metilfenidat alan her 1000 kadın için konjenital kardiyak malformasyonla doğan ilave 3 bebeğe karşılık gelmiştir.

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 anne sütüne geçmektedir. Beş anneden alınan anne sütü örnekleri üzerinde yapılan çalışmada; insan sütündeki metilfenidat konsantrasyonu, anne vücut ağırlığına göre ayarlanmış dozun % 0,16 ila % 0,7'sinin yenidoğanda saptanması ile sonuçlanmış ve süt/anne plazma oranının 1,1 ila 2,7 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Metilfenidat kullanan anne sütüne maruz kalmış bebekte nedeni belli olmayan kilo azalmasına dair tek bir vaka raporu vardır. Annenin metilfenidat tedavisini sonlandırması ile kilo

azalması durmuş ve olgu kilo almıştır. 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 / Fertilite

Klinik olmayan çalışmalarda konu ile ilgili bir etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metilfenidat baş dönmesi, sersemlik, uyuşukluk ile gözlerde 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 konusunda bilgi verilmelidir.

Bu ilaç bilişsel işlevleri bozabilir ve hastanın güvenli araba kullanma yeteneğini etkileyebilir.

Bu ilaç verilirken hastalara aşağıdaki bilgiler verilmelidir:

- Bu ilaç araç kullanma yeteneğinizi etkileyebilir.
- İlacın sizi nasıl etkilediğini anlamadan araç kullanmayın.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler CONCERTA ve diğer bütün metilfenidat hidroklorür formülasyonlarından elde edilen verilere dayanılarak hazırlanmıştır. Kullanılan veriler, çocuklar, ergenler ve yetişkinler ile yapılan klinik araştırmalar sırasında ve satış sonrası gözlenen sonuçlardan elde edilmiştir. 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: Anjiyonorötik ödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktik reaksiyonlar, auriküler şişlikler, bül oluşumu, ekfoliyatif durum, ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, döküntü

Metabolizma ve beslenme bozuklukları*

Yaygın: Anoreksi, iştahta 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), dikkat düzeyinde aşırı artış, uyku bozukluğu

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 malign 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 hemoraji, serebrovasküler hadiseler, serebral arterit, serebral tıkanma dahil), grand mal konvülziyonlar*, migren †, disfemi (konuşma bozukluğu)

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: Kalp krizi, 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 soğukluk, Raynaud fenomeni †

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, orofaringeal ağrı,

Yaygın olmayan: Dispne †

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Üst karın bölgesinde ağrı, ishal, bulantı †, karın rahatsızlığı, kusma, ağız kuruluğu †, dispepsi#

Yaygın olmayan: Kabızlık

Hepato – bilier hastalıklar

Yaygın: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış#

Yaygın olmayan: Hepatik enzim düzeyinde artış

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem, ekfoliyatif durum, bül oluşumu

Seyrek: Hiperhidroz †, maküler döküntü, eritem

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kaslarda gerginlik#, kaslarda spazm#

Yaygın olmayan: Miyalji †, kaslarda seğirme

Çok seyrek: Kas krampları

Bilinmeyen: Trismus^

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, pollakiüri

Bilinmeyen: İnkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektıl disfonksiyon#

Seyrek: Jinekomasti

Bilinmeyen: Priapizm *, ereksiyon artışı*, uzun süreli ereksiyon*

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*,

Yaygın olmayan: Kardiyak üfürüm*

Çok seyrek: Platelet sayısında azalma, anormal beyaz kan hücresi sayısı

Bu yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddettedir.

* Bölüm 4.4'e bakınız.

Yetişkin klinik çalışmalarından sağlanan sıklık verileridir, bu verilerde çocuk ve adolesanlar yer almamaktadır; aynı zamanda çocuklar ve gençler için uygun olabilir.

† Çocuk ve adolesan klinik çalışmalarından sağlanan sıklık verileridir ve yetişkin hastalardaki klinik çalışmalarda daha yüksek sıklık verisi rapor edilmiştir.

^Yetişkin DEHB çalışmalarında hesaplanan sıklığa dayanmaktadır (pediyatrik çalışmalarda hiçbir vaka bildirilmemiştir).

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 uzatılmış etki süreleri olan formülasyonlardan metilfenidatın gecikmeli salınım yaptığı dikkate alınmalıdır.

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 önlemlerden oluşur.

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

Dolaşım ve solunum fonksiyonlarının devamı için yoğun bakım sağlanmalıdır. Çok yüksek ateş (hiperpireksi) için eksternal soğutma yöntemleri 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, ADHD tedavisinde kullanılan ajanlar; Santral etkili semptomimetikler

ATC Kodu: N06BA04

Etki mekanizması:

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

Klinik etkililik ve güvenlik:

Temel klinik çalışmalarda, CONCERTA, hızlı salım IR metilfenidat (IR) ile halihazırda stabilize edilen 321 hastada ve IR metilfenidat ile daha önceden tedavi edilmemiş 95 hastada değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalar, sabah bir kez CONCERTA uygulaması ile ilacın etkinliğinin, izleyen 12 saat boyunca sürdüğünü göstermiştir.

18 ila 65 yaşları arasındaki DEHB'li sekiz yüz doksan dokuz (899) erişkin, 5 ila 13 haftalık üç çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. CONCERTA için, 18 ila 72 mg/gün'lük bir dozaj aralığında bir miktar kısa süreli etkililik gösterilmiştir, ancak bu, 5 haftanın ötesinde sürekli olarak gösterilmemiştir. Bir çalışmada yanıt tanımlaması, Conners'ın Yetişkin DEHB Derecelendirme Ölçeklerinde (CAARS) DEHB belirtilerinin 5. haftadaki toplam skorun (sonlanım noktası) başlangıçtan en az % 30 oranında azalması olarak yapılmıştır. Son ziyaretlerinde eksik verileri olan kişilerin yanıt alınamayan kişiler olduğu yaklaşımla analiz edilen bu çalışmada, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oranda hasta, 18, 36 veya 72 mg / gün dozlarda CONCERTA tedavisine yanıt vermiştir. Diğer iki çalışmada, son ziyaretlerinde eksik verilere sahip olan kişiler yanıt verici olmadığı varsayımıyla analiz edildiğinde, CONCERTA'nın plaseboya kıyasla sayısal avantajları olduğu, ancak CONCERTA ve plasebo arasında önceden tanımlanmış yanıt kriterlerini karşılayan hasta oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmediği belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 ulaşır. 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 bağıl biyoyararlanımı karşılaştırılabilir.

36 yetişkin hastaya günde bir kez 18 mg CONCERTA uygulamasından sonraki ortalama farmakokinetik parametreler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1	
Ortalama ± SS Farmakokinetik Parametreler	
PARAMETRELER	CONCERTA (günde tek doz 18 mg) (n=36)
C _{maks} (ng/ml)	3,7 ± 1
T _{maks} (saat)	6,8 ± 1,8
EAA _∞ (ng.saat/ml)	41,8 ± 13,9
t _{1/2} (saat)	3,5 ± 0,4

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 18 mg CONCERTA’nın ilk dozundan sonra elde edilenlerle benzerdir.

CONCERTA’nın tek doz 18, 36 ve 54 mg/gün yetişkinlere uygulanmasını takiben metilfenidatın C_{maks} ve EAA_{inf} değerleri doz ile doğru orantılıdır.

Dağılım:

Yetişkinlerde plazma metilfenidat konsantrasyonları oral uygulamayı takiben bi-eksponensiyal olarak azalmaktadır. CONCERTA’nın oral yolla uygulanmasını takiben metilfenidatın yetişkinlerdeki yarılanma ömrü yaklaşık 3,5 saattir. Metilfenidat ve metabolitlerinin proteinlere bağlanma oranı yaklaşık % 15’tir. Metilfenidatın sanal dağılım hacmi yaklaşık 13 L/kg’dır.

Biyotransformasyon:

Metilfenidat insanlarda, esas olarak de-esterifikasyon yolu ile çok az veya farmakolojik aktiviteye sahip olmayan alfa-fenil piperidin asetik aside (PPA, değişmemiş maddenin

yaklaşık 50 katı düzeyde) metabolize edilir. Yetişkinlerde günde bir kez uygulanan PPA'ya metabolize olan CONCERTA'nın metabolizması günde üç kez uygulanan metilfenidatinkine benzerdir. CONCERTA'nın günde bir kez uygulanan tek ve çoklu dozlarının metabolizması benzerdir.

Eliminasyon :

İnsanlara radyoaktif-işaretili metilfenidatın oral yoldan 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, 48 - 96 saat içinde dozun yaklaşık olarak % 90'ı idrar, % 1-3'ü dışkı ile metabolitleri halinde atılır. Az miktarda değişmemiş metilfenidat idrarda (% 1'den az) bulunmuştur. İdrardaki ana metabolit, alfa-fenil-piperidin asetik asit (% 60 - 90)'tir.

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 veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

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

İrk:

CONCERTA alan sağlıklı yetişkinlerde doza-uyarlanmış EAA_{inf} 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 şu şekildedir (ort. +/- SH): Sırasıyla C_{maks} $6 \pm 1,3$, $11,3 \pm 2,6$ ve $15 \pm 3,8$ ng/mL, sırasıyla T_{maks} $9,4 \pm 0,02$, $8,1 \pm 1,1$, $9,1 \pm 2,5$ saat ve sırasıyla $EAA_{0-11,5}$ $50,4 \pm 7,8$, $87,7 \pm 18,2$, $121,5 \pm 37,3$ ng.saat/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 olarak atılmıştır. Metilfenidatın klerensinde renal klerens önemli bir yol olmadığı için, böbrek yetmezliğinin CONCERTA'nın farmakokinetiği üzerinde çok az 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 yaşam boyu karsinojenisite çalışmalarında, sadece erkek farelerde malign karaciğer tümörleri sayısında artış kaydedilmiştir. Bu bulgunun insanlardaki önemi bilinmemektedir.

Metilfenidatın, klinik dozdan düşük çeşitli dozlarında fertilité veya üreme performansına etkisi bulunmamaktadır.

Hamilelik- embriyonal/ fetal gelişme

Metilfenidatın sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu düşünölmemektedir. Sıçanlarda maternal toksik dozlarda fetal toksisite (toplam yavru kaybı) ve maternal toksisite saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bütöl hidroksitoluen (E321)

Selölöz asetat

Hipromeloz (E464)

Konsantre fosforik asit

Poloksamer 188

Poliötilen oksit 200K ve 7000K

Povidon K 29-32

Sodyum klorür

Stearik asit

Süksinik asit

Demir oksit sarı (E172)

Demir oksit siyah (E172)

İlaç kaplama:

Hipromeloz (E464)

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. 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

116/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2004

Ruhsat yenileme tarihi : 25.03.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ