

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONCERTA 27 mg kontrollü salım tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Metilfenidat hidroklorür 27 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 5,2 mg

Sodyum klorür 18 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kontrollü salım tableti.

Bir tarafına siyah mürekkeple "alza 27" yazılmış kapsül biçiminde gri 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 6-12 yaşındaki çocuklarda yapılan üç 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 yararlıdır.

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 etkinleşmiş olabilir ya da olmayabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Concerta 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Pozoloji :

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

Doz, 6-12 yaş arasındaki çocuklarda 18 mg'lık artışlarla maksimum 54 mg/günlük bir doza ve 13-17 yaş arasındaki adolesanlarda (ergenlerde) **ancak hekimin gerekli gördüğü durumlarda** maksimum 72 mg/günlük doza çıkılabilir. Genel olarak doz ayarlaması yaklaşık bir haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Concerta'yı (metilfenidat) ilk kez alacak olan hastalar:

Concerta'nın halen metilfenidat almayan ya da metilfenidat dışında başka stimulan ilaç almakta olan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 18 mg'dır.

Halen Concerta (metilfenidat) almakta olan hastalar:

Halen günde üç kez 5 mg metilfenidat hidroklorür (veya günde iki kez 5 mg metilfenidat hidroklorür veya Sürekli Salım 20 mg) almakta olan hastalara önerilen Concerta dozu 18 mg'dır. Halen günde üç kez 10 mg metilfenidat hidroklorür (veya günde iki kez 10 mg metilfenidat hidroklorür veya Sürekli Salım 40 mg) almakta olan hastalara önerilen Concerta dozu 36 mg'dır. Bazı durumlarda, uygun doz 54 mg olabilir. Doz tavsiyeleri, mevcut doz rejimi ve klinik değerlendirmeye dayanmaktadır.

Halen diğer dozlarda metilfenidat almakta olan hastalar için doz seçilirken, klinik değerlendirme kullanılmalıdır.

6-12 yaş arası çocuklarda 54 mg'dan daha yüksek bir günlük doz önerilmemektedir. 13-17 yaş arası adolesanlarda 72 mg'dan daha yüksek bir günlük doz önerilmemektedir. Bir aylık bir sürede uygun doz ayarlamasına rağmen klinik düzelme görülmemişse ilaç kesilmelidir.

Doz azaltımı ve ilacın kesilmesi:

Semptomların paradoksik olarak ağırlaştığı ya da başka advers olayların meydana geldiği durumlarda, doz azaltılmalı ya da eğer gerekli ise ilaç kesilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi :

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

İdame/uzatılmış tedavi:

Concerta'nın uzun süreli kullanımı kontrollü çalışmalarla sistematik olarak değerlendirilmemiştir. DEHB hastalarında Concerta kullanımını seçen hekim, hastanın ilaçsız nasıl fonksiyon göreceğini değerlendirmek için her bir hasta için ilaçsız denemelerle ilacın uzun süreli yararını periyodik olarak tekrar değerlendirmelidir. İlaç geçici ya da tamamen kesildiğinde düzelme devamlı olabilir.

Uygulama şekli :

Concerta bütün halinde su ile yutulmalı; çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Concerta besinlerle ya da beraberinde besin alınmaksızın uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikleri).

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 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Concerta'nın yaşlılarda kullanımı kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir.

Diğer:

Concerta'nın yetişkinlerde kullanımı kontrollü çalışmalarda incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Concerta aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metilfenidata ya da ürünün diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda;
- İlaç anksiyeteyi, gerginliği ve ajitasyonu ağırlaştırabileceğinden bu semptomların belirgin olarak görüldüğü hastalarda;
- Glokomu olan hastalarda;
- Tourette sendromu veya tikleri olan ya da ailesinde Tourette sendromu tanısı olan hastalarda;
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleriyle yapılan tedavi sırasında ve bir MAO inhibitörünün kesilmesini takiben en az 14 günlük bir süre boyunca (hipertansif

nöbetler meydana gelebilir) (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

- Hipertiroidi olan hastalarda;
- Şiddetli angina pektoris olan hastalarda;
- Kardiyak aritmisi olan hastalarda;
- Şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda;
- Şiddetli depresyon, anoreksia nervosa, psikotik semptomlar ya da intihar eğilimi gösteren hastalarda (ilaç bu durumları kötüleştirebilir);
- İlaç bağımlılığı ya da alkolizmi olan hastalarda;
- Gebelik sırasında; (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve Laktasyon ve 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nedensel bir ilişki kanıtlanmamış olmakla birlikte, stimulan etkileri olan DEHB ilaçlarıyla tedavi edilen yapısal kardiyak anormallikleri bulunan hastalarda ani ölüm bildirilmiştir. Bu tedaviler yapısal kardiyak anormallikleri bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Concerta 6 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır. Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenliliğine dair henüz yeterli veri mevcut değildir.

Bir nedensel ilişki ortaya konmamış olmakla birlikte, çocuklarda stimulanların uzun süreli kullanımıyla birlikte büyümenin (yani kilo alma ve/veya boy uzaması) baskılandığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, uzun süreli tedavi gerektiren hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Beklendiği şekilde büyümeyen ya da kilo almayan hastaların tedavileri kesilmelidir.

Concerta su ile bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir. İlaç, kontrollü bir hızda salınması için tasarlanmış olan, emilemeyen bir dış katman içinde bulunmaktadır. Tablet kabuğu, çözünemeyen çekirdek bileşenleriyle birlikte vücuttan atılır; hastalar dışkılarında ara sıra tablete benzeyen bir şey gördüklerinde endişelenmemelidir.

Concerta tableti deforme olmayan nitelikte olduğundan ve gastrointestinal kanal içinde kayda değer bir şekil değişikliğe 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. Tabletten kontrollü salım tasarımı nedeniyle, Concerta sadece tableti bütün olarak yutabilen hastalarda kullanılmalıdır.

Concerta şiddetli depresyonun tedavisi için ve/veya normal bitkinlik durumlarının önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Concerta aşağıdaki durumlarda dikkatle uygulanmalıdır:

- Klinik deneyimler metilfenidatın psikotik hastalarda uygulanmasının davranış bozukluğunu ve düşünme bozukluğunu ağırlaştırabileceğini göstermektedir.
- Klinik çalışmalarda, hem Concerta hem de metilfenidat günde üç kez uygulandıklarında, gün içinde plaseboya kıyasla istirahat sırasındaki nabız ortalama 2 ile 6 vuruş/dakika artarken, sistolik ve diyastolik kan basıncında yaklaşık ortalama 1 ile 4 mm Hg'lık artışlar oluşturmuştur. Bundan dolayı, altta yatan tıbbi durumları kan basıncındaki ya da kalp atım hızındaki artışlarla kötüleşebilecek hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Concerta kullanan hastalarda, kan basıncı (özellikle hipertansif hastalarda) ve kalp atım hızı uygun aralıklarla izlenmelidir. Hipertansif hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
- **Concerta ilaç bağımlılığı ya da alkolizm öyküsü olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır. Kronik kötüye kullanım, değişik derecelerde anormal davranışla birlikte belirgin toleransa ve psikişik bağımlılığa neden olabilir. Özellikle parenteral yolla suistimali gerçek psikotik episödlara neden olabilirler. Şiddetli depresyon gelişebileceğinden, ilacın kötüye kullanım sonrası kesilmesi sırasında, dikkatli bir denetim gereklidir. Kronik terapötik kullanım sonrası ilaç kesilirken, altta yatan bozukluğun semptomlarını açığa çıkarabilir ve bu semptomların takibi gerekebilir.**
- 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 eşliğini

düşürebileceğine dair bazı klinik bulgular mevcuttur. Nöbet görülmesi durumunda ilaç kesilmelidir.

Ender vakalarda görme bozukluklarına ilişkin semptomlarla karşılaşmıştır. Odaklanma güçlükleri ve bulanık görme bildirilmiştir.

Uzun süreli tedavi sırasında, periyodik hematolojik izleme (tam kan sayımı, ayırıcı sayımlar ve trombosit sayımı) önerilir.

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.

Concerta, içerdiği metilfenidat etkin maddesi nedeniyle doping testi sırasında pozitif sonuca yol açar.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Concerta, non-selektif geri dönüşsüz MAO inhibitörleriyle tedavi gören veya önceki 2 hafta boyunca tedavi görmüş hastalarda kullanılmamalıdır (*bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar*).

Kan basıncı üzerindeki olası etkilerinden dolayı Concerta vazopresör ajanlarla birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

İnsanlar üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalar, metilfenidatın, antikoagülan kumarin'in, antikonvülzanların (örneğin fenobarbital, fenitoin, primidon) ve bazı antidepresanların (trisiklikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri) metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermiştir. Metilfenidatla birlikte verilecekleri zaman bu ilaçların dozlarının azaltılarak ayarlanmaları gerekebilir. 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.

Her ne kadar nedensellik ilişkisi saptanmamışsa da klonidin ile birlikte kullanımda ciddi advers olaylar bildirilmiştir. Klonidin ve diğer santral etkili alfa-2-agonistleri ile birlikte metilfenidat kullanımının güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye :

Gebelik Kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Metilfenidatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi :

Concerta gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi :

Metilfenidatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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 :

18-hafta devam ettirilen doğurganlık çalışmasında 160 mg/kg/gün'e kadar metilfenidat hidroklorür uygulanan farelerde fertilitenin etkilenmediği gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Concerta'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, Concerta baş dönmesi, bulanık görme ve odaklanma güçlüklerine neden olabilir. Bu gibi nedenlerden dolayı araç ve makine kullanırken ya da diğer potansiyel olarak tehlike içeren aktiviteler yerine getirilirken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); **yaygın** ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); **yaygın olmayan** ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); **seyrek** ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); **çok seyrek** ($\leq 1/10.000$).

Concerta için klinik çalışmalar içinde bildirilen istenmeyen etkiler:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:

İştah kaybı

Yaygın:

Kilo kaybı

Yaygın olmayan:

İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:

Uykusuzluk

Yaygın:

Anksiyete, depresyon, sinirlilik, düşmanca davranışlar, seğirme (tikler), duygusal değişkenlik

Yaygın olmayan:

İntihar girişimi, apati, anormal düşünceler, anormal rüyalar, halüsinasyonlar, konfüzyonlar, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın:

Baş dönmesi, uyku hali, asteni, agrevasyon reaksiyonları

Yaygın olmayan:

Migren, vertigo, ağrı, konuşma bozukluğu

Göz hastalıkları**Yaygın olmayan:**

Diplopi

Kardiyak hastalıklar**Yaygın olmayan:**

Taşikardi, göğüs ağrısı

Vasküler hastalıklar**Yaygın:**

Hipertansiyon

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar :**Yaygın olmayan:**

Öksürükte artış, burun kanaması

Gastrointestinal hastalıklar**Çok yaygın:**

Mide ağrısı

Yaygın:

Bulantı ve/veya kusma, dispepsi

Yaygın olmayan:

Diyare, feçes inkontinansı

Deri ve deri altı doku hastalıkları :**Yaygın :**

Döküntü

Yaygın olmayan

Kaşıntı, ürtiker, saç dökülmesi

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**Yaygın olmayan:**

Bacak krampları, hiperkinezi

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan:

Sık idrara çıkma, hematüri ve idrar sıkıştırması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:

Ateş, kırıklık, kaza ile yaralanmaya sebebiyet

İstenmeyen etkilerin sıklığı, günde 3 kez verilen çabuk salımlı metilfenidat ile görülene benzerdir.

DEHB olan adolesanlarda yapılan Plasebo kontrollü klinik bir etkinlik ve güvenlik çalışmasında (n=220) Concerta® 72 mg/ gün dozlarına kadar iyi tolere edilmiştir. Yan etkiler pediatrik klinik çalışmalarda bildirilenler ile uyumlu bulunmuştur.

Concerta ile pazarlama sonrası deneyim:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Lökopeni, trombositopeni

Göz hastalıkları

Çok seyrek:

Görsel odaklanma güçlükleri, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek:

Palpitasyonlar, aritmi

Araştırmalar

Çok seyrek:

Anormal karaciğer fonksiyon testleri (örn. transaminaz seviyelerinin artması)

Diğer metilfenidat formülasyonları ile görülen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Trombositopenik purpura, anemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek:

Çocuklarda uzun süreli kullanımda hafif gelişim geriliği

Çok seyrek:

Mevcut tiklerde ve Tourette sendromunda şiddetlenme, toksik psikozlar (bazen görsel ve dokunsal halüsinasyonların eşlik ettiği), geçici depresyon durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Aşırı aktivite, konvülziyonlar, yetersiz dokümente edilmiş nöroleptik malign sendrom (NMS), koreo-atenoid hareketler

Kardiyak hastalıklar

Seyrek:

Anjina pektoris

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek:

Serebral arterit ve/veya oklüzyonlar

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek:

Hepatik koma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Kaşıntı

Çok seyrek:

Eksfoliyatif dermatit, multiform eritem

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:

Artralji

Çok seyrek:

Kas krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Ağız kuruluğu, ateş

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut metilfenidat doz aşımının semptomları, temel olarak SSS'nin aşırı uyarılmasından ve aşırı semptomimetik etkilerden kaynaklanmaktadır. Söz konusu semptomlar arasında şunlar bulunabilir:

Kusma, ajitasyon, tremor, hiperrefleksi, kas seğirmesi, konvülziyon (sonrasında koma gelişebilir), öfori, konfüzyon, halüsinasyon, deliryum, terleme, yüz kızarması, baş ağrısı, ateş, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmi, hipertansiyon, midriyazis ve mukoz membranlarda kuruluk.

Önerilen tedavi

Tedavi uygun destekleyici uygulamalardan oluşur. Hastanın kendi kendisine zarar vermesi önlenmeli ve hasta zaten mevcut olan aşırı uyarılmayı ağırlaştıracak dış stimulanlara karşı korunmalıdır. Gerekirse mide içeriği gastrik lavaj uygulanarak boşaltılabilir. Gastrik lavaj uygulamadan önce eğer mevcutsa ajitasyon ve nöbetler kontrol altına alınmalı ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Bağırsağın detoksikasyonu için yapılabilecek diğer uygulamalar arasında aktif kömür ve müşil uygulaması yer almaktadır. Dolaşım ve solunum fonksiyonlarının devamı için yoğun bakım sağlanmalıdır. Hiperpireksi için eksternal soğutma prosedürleri gerekli olabilir.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikostimülanlar

ATC Kodu: N06BA04

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.

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 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 bağıl 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 18 mg’lık tek dozundan sonra elde edilenlerle benzerdir.

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 PPA de-esterifiye edilerek büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Yetişkinlerde günde bir kez uygulanan Concerta’nın metabolizması günde üç kez uygulanan metilfenidatınkine benzerdir. Concerta’nın günde bir kez uygulanan tek ve çoklu dozlarının metabolizması benzerdir.

Eliminasyon :

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

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Concerta'nın günde bir kez, 18, 36 ve 54 mg dozlarda 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.

13-16 yaş arası DEHB olan adolesanlarda yapılan çoklu doz çalışmasında reçete edilen dozlarda (18-72 mg/gün) Concerta 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.saatt/ml ve kadınlarda 37,1 ng.saatt/ml'dir; iki grup arasında anlamlı 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.

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

Farelerde yürütölen bir ömür boyu karsinogenisite çalışmasında, günlük yaklaşık 60 mg/kg/gün dozlarında uygulandığında metilfenidat hidroklorür hepatoselöler adenomların ve sadece erkeklerde hepatoblastomaların artışına neden olmuştur. Bu doz mg/kg bazında insanlar için önerilen dozun oldukça üstündedir. Hepatoblastoma oldukça nadir görölen bir kemirici malign tümör tipidir. Total malign hepatik tümörlerinde bir artış görölmemiştir. Kullanılan fareler hepatik tümörlerin gelişmesine duyarlı türlerdir ve bu sonuçların insanlardaki önemi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan benzer bir ömür boyu çalışmada metilfenidat hidroklorürün 45 mg/kg/gün'e kadar dozlarında karsinogenisiteye ilişkin bir kanıt gözlenmemiştir.

Transjenik fare türü p53+/-'deki 24 haftalık bir çalışmada metilfenidat hidroklorürün 74 mg/kg/gün'e kadar dozlarda karsinogenisiteye ilişkin bir kanıt gözlenmemiştir.

Köpeklerde Concerta'nın 72 mg/gün'e kadar (8 mg/kg/gün'e kadar) dozları ile yapılan 30 günlük oral dozlama çalışmasında gastrointestinal veya sistemik toksisiteye rastlanmamıştır.

Metilfenidat in vitro Ames ters mutasyon deneyinde veya in vitro fare lenfoma hücresi ileri mutasyon deneyinde mutajenik bulunmamıştır. Çin hamsterlerinin kültüre over hücreleri

üzerindeki in vitro bir testte, kardeş kromatit değişimi ve kromozom aberasyonları artmıştır. Metilfenidat in vivo fare kemik iliği mikronükleus analizinde negatif bulunmuştur.

Metilfenidat hidroklorürün mg/kg bazında önerilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 100 katı olan 200 mg/kg/gün dozunda verildiğinde tavşanlarda teratojenik etkileri olduğu gösterilmiştir.

Farmakokinetik verilere dayanılarak, gönüllülerdeki klinik çalışmalarda ve hastalarda Concerta'nın önerilen en yüksek dozu ile gözlenenin yaklaşık 9-12 katı sistemik metilfenidat maruziyeti ile sonuçlanan, 30 mg/kg/gün metilfenidat hidroklorür dozlarına kadar sıçanlarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

Hekimlerle ilgili diğer tüm güvenlilik verileri ilgili bölümde verilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Butilhidroksitoluen, selüloz asetat 398-10, hipromeloz 3cp, konsantre fosforik asit, poloksamer 188, polietilen oksit 200K ve 7000K, povidon K 29-32, sodyum klorür, stearik asit, suksinik asit, demir (III) oksit (kırmızı) , demir (III) oksit (siyah)

İlaç kaplama: Demir (III) oksit (siyah), hipromeloz 15cp, laktoz monohidrat, titanyum dioksit ve triasetin

Şeffaf kaplama: Karnauba mumu, hipromeloz 6cp, ve makrogol

Baskı mürekkebi: Demir (III) oksit (siyah), hipromeloz 6cp, izopropil alkol, propilen glikol, saf su.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

123/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ