

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİTALİN® LA 40 mg modifiye salımlı kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metilfenidat hidroklorür 40 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz (Şeker kürecikleri) 245,53 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Modifiye salımlı kapsül

Üzerinde bronz renkli mürekkep ile NVR (başlık kısmı) ve R40 (gövde kısmı) baskıları bulunan, beyaz opak sert jelatin kapsüller içinde bulunan beyaz-kirli beyaz renkli boncuklar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

RİTALİN LA diğer tedavilerin tek başına yetersiz olduğu, 6 yaş ve üstündeki çocuklarda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite bozukluklarının (DEHB) kapsamlı tedavi programında endikedir. Tedavi, çocuk psikiyatrisi veya psikiyatri uzmanı gözetiminde yapılmalıdır.

Hastalık tanısı DSM-IV kriteri veya ICD -10 kılavuzuna göre ve hastanın tam hikayesi ve değerlendirmesine dayandırılarak konulmuş olmalıdır.

Ancak teşhis sadece birkaç semptomun varlığında konulmamalıdır.

Bu sendroma ilişkin spesifik etiyoloji bilinmemektedir ve tek bir tanı testi yoktur. Yeterli bir tanı için tıbbi, psikolojik, eğitimsel ve sosyal kaynakların kullanılması gerekir.

Kapsamlı tedavi programında, psikolojik, eğitimsel, sosyal önlemler bulunur ve ayrıca tedavide, kısa süreli dikkat, dikkat dağınıklığı, duygusal kararsızlık, tepkisel, orta ve şiddetli hiperaktivite, minör nörolojik belirtiler ve anormal EEG bulgularıyla karakterize davranış sendromları olan çocukların stabil hale gelmesi amaçlanır. Öğrenme yetisi etkilenmiş olabilir ya da olmayabilir.

Metilfenidat tedavisi bu sendroma sahip tüm çocuklar için önerilmez, bu yüzden ilacın kullanımına ilişkin karar verilirken çocuğun semptomlarının derecesi ve kronikliği çocuğun yaşına göre dikkatli biçimde değerlendirilmelidir.

Uygun eğitsel yaklaşım esastır ve psikososyal girişimler genellikle yararlıdır. Diğer tedavilerin tek başına yetersiz olduğu durumlarda, ilaca başlama kararı hastanın semptomlarının ciddiyetinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine dayalı olarak verilmelidir. Metilfenidat her zaman ruhsatlı endikasyonlarına ve reçeteleme / tanı rehberine göre kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Çocuklarda tedavi, çocukluk ve/veya ergenlik çağı davranış bozuklukları alanında uzman bir hekimin denetimi altında başlatılmalıdır.

Tedavi Öncesi İzleme:

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

Hastanın kapsamlı hikayesi; eş zamanlı kullanılan ilaçlar, önceki ve mevcut psikiyatrik bozuklukları veya semptomları, varsa ailede ani kardiyak/açıklanamayan ölüm öyküsü içermelidir. Hastanın tedavi öncesi boy ve kilosu büyüme tablosuna kaydedilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tedavi Süresince İzleme:

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 her muayenede, yeni psikiyatrik bozuklukların gelişip gelişmediği veya mevcut bozuklukların kötüleşip kötüleşmediği izlenmelidir.

Hasta, metilfenidatı eğlence amaçlı ya da yanlış kullanım olasılığı ve suistimal riski açısından izlenmelidir.

Doz titrasyonu:

Metilfenidat hidroklorür ile tedavinin başlangıcında dikkatli doz ayarlaması şarttır.

Yeterli semptom kontrolünü sağlayan en düşük günlük doz uygulanmalıdır.

Pozoloji:

Metilfenidat tedavisine başlarken dikkatli doz titrasyonu yapmak gerekir.

Doz titrasyonuna mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

Bu tıbbi ürünün diğer yitilikleri ve metilfenidat içeren başka ürünler de mevcut olabilir.

Eğer doz titrasyonundan sonraki bir aylık sürede semptomlarda düzelme olmazsa, ilaç kesilmelidir.

Semptomlarda kötüleşme olursa ya da diğer advers olaylar meydana gelirse, dozaj azaltılmalı ya da gerekirse ilaç kesilmelidir.

En düşük toplam günlük doz ile tatmin edici semptom kontrolü sağlayan rejim uygulanmalıdır.

RİTALİN LA kapsül, uyku bozukluklarına neden olabileceğinden sabahın çok geç saatlerinde alınmamalıdır.

Çocuklar (6 yaş ve üzeri):

RİTALİN LA kapsül günde bir kez sabahleyin oral uygulanmak içindir. Önerilen başlangıç dozu günde bir kez RİTALİN 20 mg kapsüldür. Klinisyenin kararına göre daha düşük bir başlangıç dozu uygun olduğunda hasta tedaviye RİTALİN LA 10 mg kapsül ile başlayabilir ya da alternatif olarak tedaviye konvansiyonel kısa etkili RİTALİN 10 mg tablet ile başlanması ve bu formülasyon için hastaya öneri doğrultusunda sürekli olarak dozun yükseltilmesi önerilir. Metilfenidatın maksimum günlük dozu 60 mg'dır.

Eğer ilacın etkisi akşam çok erken ortadan kalkarsa, davranış bozukluğu ve/veya uykusuzluk görülebilir. Standart RİTALİN tabletin düşük bir miktardaki akşam dozu bu sorunun çözümünde yardımcı olabilir.

Bu durumda, günde iki kez, kısa etkili RİTALİN 10 mg tablet rejimi ile yeterli semptom kontrolünün sağlanabileceği göz önünde bulundurulabilir.

Kısa etkili RİTALİN 10 mg tabletin küçük bir akşam dozunun olumlu ve olumsuz yönleri, uykuya dalma bozuklukları ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

RİTALİN 10 mg kısa etkili tablet ile geç saatte bir ek dozun gerektiği durumlarda, RİTALİN LA kapsül ile tedaviye devam edilmemelidir. Ancak, bir eşdeğer kahvaltılık/öğle yemeği dozu ile konvansiyonel hızlı salım rejimi altında iken, aynı ek dozun gerektiği bilinen durumlarda RİTALİN LA kapsüller ile tedaviye devam edilebilir.

DEHB'de periyodik değerlendirme:

Hastanın durumunu değerlendirmek için, RİTALİN tedavisi periyodik olarak kesilmelidir. İlaç geçici veya kalıcı olarak kesildiğinde düzelme devam edebilir. İlaç tedavisi süresiz olmamalıdır ve süresiz olması gerekli de değildir. DEHB'li çocuklarda kullanıldığında genellikle tedaviye ergenlik sırasında veya sonrasında son verilebilir.

Uygulama şekli:

RİTALİN LA günde bir kez sabahleyin oral uygulanmak içindir.

RİTALİN LA kapsüller aç veya tok karına alınabilir. Kapsüller bütün halde yutulabilir ya da kapsülün içeriği az miktarda bir yiyecek üzerine serpilerek uygulanabilir (aşağıdaki spesifik talimatlara bakınız).

RİTALİN LA kapsüller ve/veya kapsül içeriği ezilmemeli, çiğnenmemeli ya da bölünmemelidir.

Kapsül içeriğinin yiyecek üzerine serpilmesi şeklinde uygulama:

Kapsüller dikkatle açılıp ve tanecikler yumuşak bir besin maddesinin (örn. elma püresi, reçel, ezme, yoğurt) üzerine serpilebilir. Bu formülasyonun modifiye salımlı özelliklerini etkileyebileceğinden dolayı, besin sıcak olmamalıdır. İlaç ve besin karışımı hemen ve tamamen tüketilmelidir. İlaç ve besin karışımı daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Hastalarda RİTALİN LA modifiye salımlı kapsüle geçiş:

Tek doz şeklinde uygulanan RİTALİN LA, günde iki kez uygulanan aynı toplam RİTALİN dozu ile benzer genel metilfenidat maruziyeti (EAA) sağlar. RİTALİN LA'nın önerilen

dozu, hızlı salımlı formülasyonun toplam günlük dozuna eşit olmalı. Örnekler tablo 1’de verilmektedir.

Tablo 1.

Önceki metilfenidat dozu	Önerilen RİTALİN LA modifiye salımlı kapsül dozu
Günde iki kez 10 mg metilfenidat	Günde bir kez 20 mg
Günde iki kez 15 mg metilfenidat	Günde bir kez 30 mg
Günde iki kez 20 mg	Günde bir kez 40 mg

Diğer metilfenidat rejimleri için, başlangıç dozu seçilirken klinik muhakeme kullanılmalıdır. Maksimum doz çocuklarda DEHB tedavisinde 60 mg’dır.

Çocuklarda ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Uzun süreli metilfenidat kullanımının etkililiği ve güvenliliği, çocuklarda ve ergenlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarla sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Metilfenidat tedavisi genellikle ergenlik süresince ya da ergenlikten sonra kesilir. Metilfenidat tedavisinin sınırsız olması gerekli değildir. DEHB’li çocuklarda ve adolesanlarda uzun süreli (12 aydan fazla) RİTALİN LA kullanımını seçen hekim, hastanın ilaçsız nasıl fonksiyon göreceğini değerlendirmek için her bir hasta için, ilaçsız denemelerle ilacın uzun dönemde etkililiği yararını tekrar değerlendirmelidir. Metilfenidat hidroklorür tedavisine, çocuğun durumunun değerlendirilmesi açısından dönem dönem en az yılda birkaç kez (tercihen okul tatillerinde) ara verilmelidir. İlacın geçici veya kalıcı olarak kesildiği durumlarda iyileşmeler görülebilir.

Doz azaltımı ve ilacın kesilmesi

Bir ay içinde uygun doz ayarlamalarından sonra semptomlarda iyileşme gözlenmezse, tedavi sonlandırılmalıdır. Semptomların ağırlaştığı ya da başka advers olayların meydana geldiği durumlarda, doz azaltılmalı ya da gerekirse ilaç kesilmelidir.

Erişkinler

Metilfenidat DEHB’li erişkinlerde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmamıştır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. RİTALİN LA, DEHB bulunan 60 yaşın üzerindeki hastalarda çalışılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

RİTALİN LA’in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metilfenidata ya da ürünün diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık
- Glokom
- Feokromasitoma
- Non-selektif, geri dönüşsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) yapılan tedavi sırasında veya bu ilaçların kesilmesini takiben en az 14 gün içinde hipertansif kriz riski nedeniyle (bakınız Bölüm 4.5)
- Hipertiroidi ve tirotoksikoz
- Ağır depresyon, anoreksiya nervoza veya anoreksik bozukluklar, intihar eğilimi, psikotik semptomlar, şiddetli duygudurum bozuklukları, manik epizodlar, şizofreni, psikopati ya da borderline kişilik bozuklukları hikayesi olan ya da tanısı
- Ağır ve episodik (Tip I) Bipolar duygudurum bozukluğu tanısı ya da hikayesi
- Şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği, arterial okluzif hastalıklar, angina, hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopati, miyokart enfarktüsü, hayatı tehdit edebilecek aritmi, kardiyak iyon kanallarının fonksiyon bozukluğunun neden olduğu kanalopatiler
- Önceden var olan serebrovasküler (örneğin, serebral anevrizma, vaskülit veya felç) hastalıklar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Çocuklarda ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Çocuklarda ve adolesanlarda metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenilirlik ve etkililiği kontrollü çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Metilfenidat tedavisinin yapılması ve gerekliliği belirsizdir. 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 psikiyatrik 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 hekim, 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. İlacın geçici veya kalıcı olarak kesildiği durumlarda kalıcı iyileşmeler görülebilir.

Erişkinler

Metilfenidat DEHB'li yetişkinlerde kullanılmak üzere ruhsatlandırılmamıştır. Bu yaş grubunda güvenilirlik ve etkililik üzerine herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Yaşlılar

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir. RİTALİN LA, 60 yaşın üzerindeki hastalarda DEHB için çalışılmamıştır.

6 yaşın altındaki çocuklar

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkililiği araştırılmamıştır.

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 kardiyovasküler hastalık izlenimi durumunda bir uzman tarafından kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir. Metilfenidat kullanımı sırasında palpitasyon, efor sonucu göğüs ağrısı, açıklanamayan senkop, dispne veya kardiyak hastalığı düşündürülen 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'dan 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 atım 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 stimülanlarının kullanılması ile ilişkili ani ölüm bildirilmiştir, ölüm bildirilen çocukların bazılarında yapısal kardiyak anomali ya da diğer ciddi kalp problemleri vardır. Bazı kalp rahatsızlıkları kendi başlarına ani ölüm riski taşısalar da, stimülanların semptomimetik etkilerine maruz kalmamaları için, ciddi kardiyak problem, bilinen yapısal kardiyak anomali, kardiyomyopati, ciddi kalp ritm anomalisi veya diğer ciddi kardiyak problemleri olan çocuklar veya adolesanlar için stimülanlar önerilmez.

Yanlış kullanım ve kardiyovasküler olaylar

Santral sinir sistemi stimülanlarının 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 artıran eşzamanlı ilaç kullanımı) hastalar, metilfenidat tedavisine başladıktan sonra her doktor ziyaretinde nörolojik durumları ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Serebral vaskülit, metilfenidat kullanımı ile görülen çok nadir görülen 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 tanısında, metilfenidatın hemen kesilmesi

erken tedaviye olanak sağlayabilir. Bu nedenle metilfenidat tedavisi sırasında serebral iskemi ile ilişkili 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 kullanımını kontrendike değildir.

Psikiyatrik bozukluklar

Psikiyatrik bozuklukların DEHB ile komorbidite göstermesi yaygın bir durumdur. Bu durum, stimülan ürünler reçete edilirken dikkate alınmalıdır. Psikiyatrik semptomların ortaya çıkması veya mevcut psikiyatrik bozuklukların kötüleşmesi durumunda hasta için fayda, riskten fazla olmadığı sürece metilfenidat verilmemelidir.

Hastalarda dozun her ayarlaması sonrasında en az altı ayda bir ve her doktor ziyaretinde psikiyatrik bozuklukların durumu takip edilmelidir. Psikiyatrik bozuklukların gelişmesi veya var olanın kötüleşmesi durumunda 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. Oluşan manik veya psikotik semptomlarda, metilfenidatın rolü değerlendirilmeli, gerekirse tedavi kesilmelidir.

Agresif veya saldırgan davranış

Stimülanlarla tedavi agresiflik ve saldırganlığın ortaya çıkmasına ya da kötüleşmesine neden olabilir. Metilfenidat ile tedavi gören hastalar tedavinin başlangıcında, her doz ayarlaması sonrasında en azından altı ayda bir ve her muayenede agresif davranışlar, saldırganlığın ortaya çıkması ya da kötüleşmesi açısından yakından izlenmelidir. Doktorlar, davranış değişikliği görülen hastalarda tedavi konusunda bir değişikliğe gerek olup olmadığını değerlendirmelidir. Tedavinin kesilmesi 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 saptanmalıdır. Altta yatan psikiyatrik durumun tedavisi ya da metilfenidat tedavisinin bırakılma 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 hakkında veya Tourette sendromu için değerlendirme yapılmalıdır. Metilfenidat tedavisi süresince hastalarda tiklerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi düzenli olarak izlenmelidir. Takip, her doz ayarlaması ve sonrasında en azından 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 değerlendirilmelidir ve hastalar tedavi sırasında her doz ayarlamasında ve en az 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 türleri) metilfenidat kullanımı sırasında, mikst/manik nöbetlerin gelişme olasılığı nedeni ile izlenmelidir. Komorbid depresif semptomları olan hastalar 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 ayarlaması ve sonrasında en az 6 ayda bir ve her doktor ziyaretinde semptomlar açısından takip edilmelidir.

Büyüme

Metilfenidatın çocuklarda uzun süreli kullanımda kilo alımında orta derecede yavaşlama ve büyüme geriliği rapor edilmiştir.

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 hastalarda, nöbetleri olmaksızın EEG anomalisi olan hastalarda, nadiren nöbet öyküsü ve önceden nöbetlere dair hiçbir EEG bulgusu olmayan hastalarda nöbet eşikliğini düşürebileceğine dair bazı klinik bulgular mevcuttur. Nöbet sıklığı artması veya yeni nöbet gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir.

Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve diversiyon

Hastalarda metilfenidat 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 psikişik bağımlılığa neden olabilir. Özellikle, parenteral kullanım sonucunda açık psikotik ataklar oluşabilir.

DEHB tedavisine karar verirken hastanın yaşı, madde kullanımı açısından risk faktörlerinin varlığı (komorbid karşıt olma-karşı gelme bozukluğu veya davranış bozukluğu ve bipolar bozukluk gibi) dikkate alınmalıdır. Duygusal değişkenliği olan hastalarda (alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olanlar gibi) dozajı kendi inisiyatiflerine göre arttırabileceklerinden dikkatli olunmalıdır.

Madde kötü kullanımı açısından yüksek riskli bazı hastalar için metilfenidat veya diğer stimülan kullanımı uygun olmayabilir ve uyarıcı olmayan tedaviler düşünülmalıdır.

İlacın kesilmesi

İlacın kesilmesi sırasında kronik aşırı hareketliliğin yanı sıra olası depresyona karşı hasta, dikkatle gözlenmelidir. Bazı hastalar uzun süreli takip gerektirir.

Kötüye kullanım durumunda ağır depresyon gelişebileceğinden hasta dikkatle takibe alınmalıdır.

Yorgunluk

Metilfenidat yorgunluğun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Metilfenidat formülasyonunun seçimi

Metilfenidat içeren ilacın kullanımına, tedaviyi uygulayan hekimin hastalarını değerlendirerek karar vermesi gerekir ve bu seçim, istenen etkinin süresine bağlıdır.

İlaç taraması

Bu ilaç, içerdiği metilfenidat nedeniyle amfetaminler için yapılan laboratuvar testlerinde, özellikle de immunoassay tarama testlerinde yanlış pozitif çıkarabilir.

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 düşünülebilir.

Priapizm

Metilfenidat ürünleri kullanan yetişkin ve pediatrik hastalarda bazen cerrahi müdahalenin gerekli olduğu, uzatılmış ve ağrılı ereksiyon bildirilmiştir. Priapizm, ilaca başlandığında değil de kullanıldıktan bir süre sonra, genellikle dozun arttırılmasını takiben gelişmiştir. Priapizm aynı zamanda ilaç bırakıldıktan sonra geri çekilme periyodunda da oluşmuştur. Normal olmayan şekilde uzamış veya ağrılı ve sık ereksiyon gelişen hastaların acilen doktoruna başvurması gerekmektedir.

Şeker kürecikleri (Sukroz)

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşim:

Metilfenidatın eşzamanlı kullanılan ilaçların plazma konsantrasyonlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle metilfenidatı diğer ilaçlarla (özellikle terapötik indeksi 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. 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 olan kumarin'in, antikonvülzanların (örneğin fenobarbital, fenitoin, primidon) ve bazı antidepressanların (trisiklikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri) metabolizmasını inhibe edebileceğine dair raporlar vardır. Birlikte metilfenidat uygulanmasına başlarken ya da tedavi kesilirken bu ilaçların doz ayarlamasını 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). Hipertansif kriz olasılığı nedeniyle, non-selektif geri dönüşsüz MAOI ile 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.

Çok yüksek alkol konsantrasyonlarında kinetik profil, daha çabuk salım benzeri bir modele doğru değişebilir.

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 ile birlikte kullanımda ani ölümü de içeren ciddi advers olaylar bildirilmiştir. 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 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

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlar için özel bir öneri için destekleyici bir veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptiflerle etkileşimi ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İlk trimesterde maruz kalan toplam yaklaşık 3.400 gebeliğin incelendiği kohort çalışmasından elde edilen veriler, genel doğum kusurları riskinin arttığını göstermemektedir. Kardiyak malformasyonların görülme sıklığında, maruziyetin olmadığı gebelikler ile karşılaştırıldığında gebeliğin ilk trimesterinde metilfenidat alan her 1000 kadında konjenital kardiyak malformasyonlarla doğan 3 ilave bebeğe karşılık gelecek şekilde küçük bir artış olmuştur (karma ayarlanmış bağıl risk, 1,3; % 95 GA, 1,0-1,6).

Spontan olgu raporlarında, başta fetal taşikardi ve solunum sıkıntısı olmak üzere neonatal kardiyorespiratuvar toksisite olguları bildirilmiştir.

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

Tedaviyi geciktirmenin hamileliğe daha büyük risk oluşturacağına dair bir klinik karar verildiği durumlar haricinde, metilfenidatın hamilelik esnasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Metilfenidat ile tedavi edilmiş bir annenin sütünde metilfenidata rastlanmıştır.

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

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Metilfenidatın fertilite üzerindeki etkisine dair insanda elde edilmiş veri rapor edilmemiştir. Hayvan çalışmaları, fertilite üzerine klinik açıdan anlamlı 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 tabloda RİTALİN LA ve diğer metilfenidat hidroklorür formülasyonları ile yürütülen klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda gözlenen tüm advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) gösterilmektedir.

RİTALİN LA ve diğer metilfenidat hidroklorür formülasyonlarından elde edilen advers ilaç reaksiyonlarının 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) çok seyrek ($< 1/10.000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit

Yaygın olmayan: Gastroenterit³

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, lökopeni, trombositopeni, trombositopenik purpura

Bilinmiyor: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem, anafilaktik reaksiyonlar, oriküler şişkinlik, büllöz hastalıklar, ekfoliyatif durumlar, ürtiker, kaşıntı¹, döküntü, erüpsiyonlar¹ gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları¹

Çok yaygın: İştahta azalma²

Yaygın: Anoreksi, çocuklarda sürekli kullanımda kısmen kilo ve boy artışında azalma¹

Psikiyatrik hastalıklar¹

Çok yaygın: Uykusuzluk, gerginlik

Yaygın: Anoreksi, duygu durumunda dalgalanmalar, saldırganlık¹, ajitasyon¹, anksiyete¹, depresyon¹, sinirlilik, anormal davranış, huzursuzluk², uyku bozuklukları², libido azalması³, panik atak³, stres³, bruksizm*

Yaygın olmayan: Psikotik bozukluklar¹, işitsel, görsel ve dokunsal halüsinasyonlar¹, öfke, intihar düşüncesi, duygu durum değişikliği, duygu durumunun çalkantılı olması, huzursuzluk, ağlamaklı olmak, tikler¹, Tourette sendromunun veya var olan tiklerinin kötüleşmesi¹, aşırı tetikte olma (hipervijilans), gerginlik³

Seyrek: Mani¹, yönelim bozukluğu, libido bozukluğu

Çok seyrek: İntihar girişimi (gerçekleştirilmiş intihar da dahil)¹, gelip geçici depresif duygu durum¹, anormal düşünce, apati, tekrar eden davranışlar, aşırı odaklanma

Bilinmiyor: Delüzyonlar¹, düşünce bozuklukları¹, kafa karışıklığı hali, bağımlılık aşırı çok ve çabuk konuşma hali (logore).

Hızlı salımlı formülasyonların kullanımında kötüye kullanım ve bağımlılık daha sık bildirilmiştir (sıklığı bilinmiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik hali², diskinezi, psikomotor aşırı aktivite, uyku hali

Yaygın olmayan: Sedasyon, akatizi³, disfemi

Çok seyrek: Konvülziyonlar, koreoatetoid hareketler, geriye dönüşlü iskemik nörolojik hasar

Nöroleptik malign sendrom (NMS; çok seyrek olarak rapor edilmiştir. Bu raporların çoğunda hastaların diğer ilaçları kullanmasından dolayı metilfenidatın buradaki etkisi kesin değildir.)

Bilinmiyor: Serebrovasküler bozukluklar¹ (vaskülit, serebral hemoraji, serebrovasküler kazalar serebral arteritler, serebral oklüzyonlar dahil), grand mal konvülziyonlar¹, migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Diplopi, bulanık görme

Seyrek: Görsel akomodasyonda zorluklar, midriyazis, görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar¹

Yaygın: Aritmi, taşikardi, palpasyonlar,

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Angina pectoris

Çok seyrek: Kardiyak arest, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Supraventriküler taşikardi, bradikardi, ventriküler ekstrasistoller, ekstrasistoller

Vasküler hastalıklar¹

Yaygın: Hipertansiyon, periferik soğukluk²

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, faringolaringeal ağrı, dispne²

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı², ağız kuruluğu²

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, mide rahatsızlığı ve kusma, dispepsi³, diş ağrısı³

Yaygın olmayan: Kabızlık

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik enzim yükselmesi

Çok seyrek: Hepatik koma da dahil anormal karaciğer fonksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, aşırı terleme², kaşıntı, döküntü, ürtiker

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem, büllöz hastalıklar, eksfoliyatif durumlar

Seyrek: Maküler döküntü, eritem

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, kas seyirmesi, kas sıkılığı³

Çok seyrek: Kas krampları

Bilinmiyor: Trismus*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Bilinmiyor: İnkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Bilinmiyor: Erektile disfonksiyon, priapizm, ereksiyon artışı ve uzun süreli ereksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi, çocuklarda uzun süreli kullanıma bağlı büyümede yavaşlama¹, gergin hissetmek³, yorgunluk², susuzluk³

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Çok seyrek: Ani kardiyak ölüm¹

Bilinmiyor: Göğüs rahatsızlığı, hiperpireksi

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında ve kalp atım hızında değişiklikler (genellikle artış)¹, kiloda azalma¹

Yaygın olmayan: Kardiyak üfürüm¹, karaciğer enzimlerinde artış

Çok seyrek: Kan alkalemi fosfataz artışı, kanda bilirubin artışı, trombosit sayısında azalma, anormal akyuvar sayımı

¹Bölüm 4.4'e bakınız

²Erişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda, çocuk ve ergenlerdekinden daha fazla sıklıkta olduğu bildirilen ADR'ler

³Çocuk ve adolesanlarda olmayıp, erişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda saptanan ADR'ler

* Yetişkin DEHB (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu) çalışmalarında hesaplanmış sıklığa dayalı (pediatrik çalışmalarda 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 RİTALİN LA'dan metilfenidatın uzatılmış salım formülasyonlarından gecikmiş salım yaptığı unutulmamalıdır.

Belirti ve semptomlar:

Akut aşırı doz alımında özellikle merkezi ve sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması sonucunda kusma, ajitasyon, tremor, hiperrefleksi, kas seyirmesi, konvülsiyonlar (belki komayla takip edilen), öfori, konfüzyon, halüsinasyonlar, delirium, terleme, sıcak basması, baş ağrısı, hiperpireksi, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmiler, hipertansiyon, midriyazis ve mukoz membranlarda kuruluk ve rabdomiyoliz görülebilir.

Önerilen tedavi

RİTALİN LA aşırı dozuna karşı spesifik bir antidot yoktur.

Tedavi uygun destekleyici uygulamalardan oluşur: Hastanın kendi kendisine zarar vermesi önlenmeli ve hasta zaten mevcut olan aşırı uyarılmayı ağırlaştıracak dış stimülanlara karşı korunmalıdır. Hastanın kendini yaralaması önlenir ve hastada mevcut aşırı uyarıyı daha da kötüleştirecek dış uyarılara karşı hasta korunur. Eğer bulgu ve belirtiler çok ciddi değilse ve hastanın bilinci yerinde ise mide içeriği gastrik lavaj uygulanarak boşaltılabilir. Gastrik lavaj uygulanmasından önce eğer mevcutsa ajitasyon ve nöbetler kontrol altına alınmalı ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Bağırsağın detoksikasyonu için yapılabilecek diğer uygulamalar arasında aktif kömür ve müshil uygulaması yer almaktadır. Şiddetli entoksikasyon varlığında, gastrik lavaj uygulamasından önce dikkatli bir şekilde titre edilen benzodiazepin dozu verilebilir.

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

Metilfenidat hidroklorürün doz aşımı tedavisinde periton diyalizi ya da ekstrakorporeal hemodiyalizin etkililiği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikostimülanlar, santral etkili sempatomimetikler

ATC kodu: N06BA04

Etki mekanizması: RİTALİN LA motor aktivitelerden çok mental aktiviteler üzerinde etkili olan hafif bir MSS uyarıcısıdır. İnsanlardaki etki biçimi tam olarak anlaşılammıştır, ancak uyarıcı etkilerinin dopamin salıverilmesini tetiklemeden striatumda dopamin geri alımının inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

RİTALİN LA'in çocuklardaki mental ve davranış üzerine etki mekanizması açıklığa kavuşmamış olduğu gibi bu etkilerin merkezi sinir sistemi ilintili etkilerine işaret eden bir kanıt da saptanmamıştır.

Ritalin d-metilfenidat ve l-metilfenidatın 1:1 rasemik karışımıdır. l-enantiyomerinin farmakolojik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Etkin madde metilfenidat hidroklorür Ritalin LA kapsülden hızla ve neredeyse tamamen emilir. Yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak mutlak biyoyararlanımı d-enantiyomeri için %22±8 ve l-enantiyomeri için %5±3 bulunmuştur. Gıdayla birlikte alınması, kan plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) %23 ve konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) %15 artırmıştır fakat emilim oranı üzerinde bir etkisi olmamıştır, metilfenidatın emilimi üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

Günde iki kez verilen Ritalin tabletlerine kıyasla günde bir kez verilen Riatlin LA kapsül için doruk ve dip plazma metilfenidat konsantrasyonları arasındaki dalgalanmalar daha küçüktür.

Dağılım:

Kanda metilfenidat ve metabolitleri plazmada (%57) ve eritrositlerde (%43) dağılır. Metilfenidat ve metabolitlerinin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%10-33). Dağılım hacmi d-MPH için $2,65 \pm 1,11$ L/kg ve l-MPH için $1,80 \pm 0,91$ L/kg bulunmuştur.

Gıdaların Etkileri:

Ritalin LA, gıdalarla birlikte veya gıdalar olmadan uygulanabilir. Yağ yönünden zengin bir kahvaltı ya da elma püresi ile alınan Ritalin LA ile aç karnına alınan Ritalin LA'nın biyoyararlanımı arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Gıda bulunmadığında doz yığılması olduğunun kanıtı bulunmamaktadır.

Kapsülü yutamayan hastalarda, kapsül içeriği yumuşak gıdaların (örneğin elma püresi gibi) üzerine serpilerek uygulanabilir.

Biyotransformasyon:

Metilfenidatın karboksilesteraz CES1A1 aracılığıyla biyotransformasyonu hızlı ve kapsamlıdır. α -fenil-2-piperidil asetik asidin (ritalinik asit) (PPAA) doruk konsantrasyonlarına metilfenidat uygulandıktan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır ve değişmemiş maddenin değerleri ile karşılaştırıldığında 30-50 kat daha yüksektir. PPAA'nın yarılanma ömrü, metilfenidatın yarılanma ömründen kabaca iki kat daha uzundur ve ortalama sistemik klirens $0,17$ litre/saat/kg'dır. Hidroksillenmiş metabolitlerin (örn. hidroksimetilfenidat ve hidroksiritalinik asit) sadece küçük miktarları tespit edilebilir düzeydedir. Terapötik etkinliğinin esas olarak ana maddeye bağlı olduğu izlenimi mevcuttur.

Eliminasyon:

Metilfenidat plazmadan ortalama 2 saatlik bir yarılanma ömür ile elimine edilir. Sistemik klirens d-MPH için $0,4 \pm 0,12$ L/saat/kg ve l-MPH için $0,73 \pm 0,28$ L/saat/kg'dır. 48-96 saat içinde uygulanan dozun %78-97'si idrara ve %1-3'ü feçese metabolitler formunda atılır. Değişikliğe uğramamış metilfenidat ancak küçük miktarlarda (<% 1) idrarda görülür. Dozun çoğunluğu, idrara PPAA şeklinde atılır (%60-86).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yaklaşık 40 nmol/litre (11 ng/ml) olan doruk plazma konsantrasyonlarına, $0,3$ mg/kg uygulandıktan ortalama yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. Bununla birlikte doruk plazma konsantrasyonları hastalar arasında büyük farklılık göstermektedir. Konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) dozla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Metilfenidatın hiperaktif çocuklarda ve sağlıklı erişkin gönüllülerde farmakokinetik davranışları arasında görünür fark yoktur.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalardan elde edilen eliminasyon verileri, değişikliğe uğramamış metilfenidatın böbrekle atılımının, bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığında hemen hemen hiç azalmayacağını düşündürmektedir. Diğer yandan PPAA'nın böbrekle atılması azalabilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

Sıçanlarda ve farelerde gerçekleştirilen yaşam boyu karsinojenisite çalışmalarında, yalnızca erkek farelerde olmak üzere malignan karaciğer tümörlerinin sayısında bir artış belirlenmiştir. Bu bulgunun insanlar açısından önemi bilinmemektedir.

Metilfenidat klinik dozun düşük katlarında, üreme performansı ya da fertilitiyi etkilememiştir.

Gebelik-embriyonal/fetal gelişim:

Metilfenidatın tavşanlarda teratojenik olabileceği düşünülmektedir. 200 mg/kg/gün dozda iki ayrı batında doğan yavrularda malrotasyonlu arka uzuvlarla birlikte spina bifida gözlenmiştir. Bu dozdaki maruziyet (EAA), 60 mg olarak belirlenmiş maksimum önerilen insan dozunda (MHRS) ekstrapolasyonla belirlenmiş maruziyetten yaklaşık 5,1 kat daha yüksektir. Spina bifidanın gözlenmediği, bir sonraki daha düşük dozdaki maruziyet, MRHD'de ekstrapolasyonla belirlenmiş maruziyetin 0,7 katı olmuştur. İkinci bir çalışma, maternal olarak toksik olarak değerlendirilen 300 mg/kg'lık yüksek bir dozla gerçekleştirilmiştir. Hayatta kalan, 12 batında doğan yavrularda (92 fetüs) spina bifida görülmemiştir. 300 mg/kg'daki maruziyet (EAA), MRHD'de ekstrapolasyonla belirlenmiş değer 7,5 katıdır.

Genotoksisite çalışmalarında insanlar açısından özel bir riskin mevcut olduğu sonucu çıkarılamaz.

Jüvenil Hayvan Toksikite Verileri

Genç sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada metilfenidat, postnatal dönemin erken bir aşamasında (postnatal 7. gün) başlatılıp cinsel olgunlaşmaya kadar (postnatal 10. hafta) sürdürülecek şekilde, 9 hafta boyunca 100 mg/kg/gün dozlara kadar olmak üzere oral yoldan uygulanmıştır. Bu hayvanlar erişkinlikte (postnatal 13. ila 14. haftalar) test edildiklerinde, daha önce 50 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında MRHD'nin yaklaşık 6 katı) ya da daha yüksek bir dozla tedavi edilmiş erkekler ve dişilerde spontan lokomotor aktivitede azalma gözlenmiştir ve en yüksek doza (mg/m^2 bazında MRHD'nin 12 katı) maruz bırakılmış dişilerde spesifik bir öğrenme görevinin ediniminin kusurlu olduğu görülmüştür. Sıçanlarda juvenil nörodavranışsal gelişim için etkinin gözlenmediği düzey 5 mg/kg/gün'dür (mg/m^2 bazında MRHD'nin yarısı). Sıçanlarda gözlenen uzun süreli davranışsal etkilerin klinik önemi bilinmemektedir.

Metilfenidat sıçanlarda teratojenik olarak değerlendirilmemiştir. Sıçanlarda maternal toksik dozlarda, fetal (örn. Yavruların tamamının kaybı) ve maternal toksisiteye rastlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Amonyum metakrilat kopolimer
Siyah demir oksit (E 172)
Jelatin (sığır ve/veya domuz jelatini)
Metakrilik asit-metil metakrilat kopolimeri
Makrogol
Kırmızı demir oksit (E 172)
Şeker kürecikleri
Talk

Titanyum dioksit (E 171)
Trietil sitrat
Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden koruyunuz. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE şişelerde

30 modifiye salımlı kapsül içeren HDPE şişe çocuk emniyetli polipropilen (PP) kapaklı

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/672

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ