

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 15,2 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 sarı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

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

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

Bu sendromun spesifik etiyojisi bilinmemektedir. Tek bir 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.

- 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.
- Metilfenidat psikiyatrik bozukluklara yol açabilir veya var olan durumu kötüleştirebilir. Her doz ayarlamasında ve en az altı ayda bir ve her muayenede, hastalar, yeni psikiyatrik bozuklukların gelişip gelişmediği veya mevcut bozuklukların kötüleşip kötüleşmediği bakımından değerlendirilmelidir.

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

Pozoloji:

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

CONCERTA'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:

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

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

Doz Titrasyonu:

Doz, hastanın gereksinimlerine ve yanıtlarına bağlı olarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Doz, bir haftalık aralıklarla 18 mg'lık artışlarla yükseltilebilir. Çocuklarda 54 mg, adolesanlarda 72 mg ve yetişkinlerde 108 mg'ın üzerindeki günlük dozlar çalışılmamıştır ve önerilmemektedir.

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 günde bir kez 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.

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 (PPPA) biçiminde atılmıştır. Renal klerens, metilfenidatın klerensinde önemli bir yol olmadığından, böbrek yetmezliğinin CONCERTA'nın farmakokinetiği üzerinde çok küçük bir etki yaratması beklenir. Doz ayarlaması gerekebilir.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

CONCERTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Metilfenidata ya da ürünün diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda;
- Glokomu olan hastalarda;
- Feokromasitomalı hastalarda;
- Non-selektif, geri dönüşsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) yapılan tedavi sırasında ve bu tür bir inhibitörünün kesilmesini takiben en az 14 günlük bir süre boyunca (hipertansif nöbetler meydana gelebilir) (*bkz. Bölüm 4.5*)
- Hipertiroidi veya tirotoksikozu olan hastalarda;
- Ağır depresyon, anoreksiya nervosa veya anoreksik bozukluklar, intihar eğilimi, psikotik semptomlar, şiddetli duygudurum bozuklukları, manik epizodlar, şizofreni, anti-sosyal ya da borderline kişilik bozuklukları hikayesi ya da yeni tanısında;
- Ağır ve episodik (Tip I) bipolar duygudurum bozukluğu tanısı alan ya da hikayesi olan hastalarda;
- Şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği, arterial okluzif hastalıklar, anjina, hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü, hayatı tehdit edebilecek aritmi, kardiyak iyon kanallarının fonksiyon bozukluğunun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarda;
- Önceden var olan serebrovasküler (örn: serebral anevrizma, vaskülit veya felç) hastalıklarda;

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Çocuklar ve adolesanlarda uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenlilik ve etkinliği 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.

Yaşlılarda kullanım

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

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanım

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

Kardiyovasküler durum

Uyarıcı ilaçlarla tedavi edilmesi düşünülen hastaların kardiyak hastalık açısından ani kardiyak veya açıklanamayan ölüm ya da malign aritmi ile ilgili aile öyküsü alınmalıdır, fiziksel muayenesi yapılmalıdır. Şüpheli aile öyküsü ya da hastalık izlenimini durumunda bir uzman

tarafından kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir. Metilfenidat kullanımı sırasında palpasyon, efor sonucu göğüs ağrısı, açıklanamayan senkop, dispne veya kardiyak hastalığı düşündüren başka semptomların geliştiği hastalar acilen bir uzman tarafından kardiyak değerlendirmeye alınmalıdır.

Metilfenidatın DEHB'li çocuklarda ve adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarından elde edilen analiz verileri metilfenidat kullanan hastaların genellikle diastolik ve sistolik kan basınçlarında kontrol grubuna göre 10 mmHg'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 hızında artış nedeni ile riskli hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.** Metilfenidat ile tedavide kontraendike olan durumlar için Bölüm 4.3'e bakınız.

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

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

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

Çocuklarda normal dozlarda santral sinir sistemi stimulanlarının kullanılması ile ilişkili ani ölüm bildirilmiştir, ölüm bildirilen bazı çocuklarda yapısal kardiyak anomali ya da diğer ciddi kalp problemleri vardı. Bununla birlikte, bazı ciddi kalp problemleri tek başına ani ölüm açısından artmış bir risk taşısa da, stimulanların semptomimetik etkilerine artmış duyarlılık açısından risk taşıyan ciddi kardiyak problem, bilinen yapısal kardiyak anomali, kardiyomiyopati, ciddi kalp ritm anomalisi 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) hastalar, metilfenidat tedavisine başladıktan sonra her doktor ziyaretinde nörolojik işaretler ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir.

Serebral vaskülit, metilfenidat kullanımı ile görülen çok nadir bir idiyosenkrazik reaksiyondur. Yüksek risk grubu olabilecek hastaların belirlenmesi ve altta yatan klinik problemin ilk belirleyicisi olabilen semptomların başlaması hakkında çok az kanıt vardır. Yüksek şüpheli duruma dayanan vaskülitin erken tanısında, metilfenidatın hemen kesilmesi erken tedaviye olanak sağlayabilir. Bu nedenle metilfenidat tedavisi sırasında serebral iskemi ile ilgili yeni nörolojik semptomların gözleendiği 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. 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 düzelmesi 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. Oluşan manik veya psikotik semptomlarda oluşursa, metilfenidatın rolü değerlendirilmeli, gerekirse tedavi kesilmelidir.

Agresif veya saldırgan davranış

Stimulanlarla tedavi agresiflik ve saldırganlığın ortaya çıkmasına ya da kötüleşmesine neden olabilir. Metilfenidat ile tedavi gören hastalar tedavinin başlangıcında, her doz ayarlamasında, sonrasında en azından her altı ayda bir ve her muayenede agresif davranışlar veya saldırganlığın ortaya çıkması ya da kötüleşmesi açısından yakından izlenmelidir. Doktorlar, davranış değişikliği görülen hastalarda tedavi konusunda bir değişikliğe gerek olup olmadığını değerlendirmelidir.

İntihar eğilimi

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

Tikler:

Metilfenidat, motor ve verbal tiklerin başlaması ya da şiddetlenmesi ile ilişkilidir. Tourette sendromunda ağırlaşma da bildirilmiştir. Metilfenidat kullanımı öncesi hastanın aile öyküsü alınmalı, çocuklarda tikler veya Tourette sendromu için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Metilfenidat tedavisi süresince hastalarda tiklerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi düzenli olarak izlenmelidir. Takip, her doz ayarlamasında ve sonrasında en azından her 6 ayda bir ya da her doktor ziyaretinde yapılmalıdır.

Anksiyete, ajitasyon veya gerginlik

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

Bipolar bozukluk şekilleri

Komorbid bipolar bozukluğu olan DEHB'li hastalar (tedavi edilmemiş tip I Bipolar Bozukluk veya diğer bipolar bozukluk formları) metilfenidat kullanımı sırasında, mikst/manik nöbetlerin şiddetlenmesi olasılığı nedeni ile izlenmelidir. Komorbid depresif semptomları olan hastaların metilfenidat tedavisine başlamadan önce bipolar bozukluk açısından risk taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi için uygun şekilde taranmalıdır; bu tarama, aile öyküsünde

intiharı, bipolar bozukluğu ve depresyonu içeren detaylı psikiyatrik öyküyü içermelidir. **Bu hastalarda sürekli olarak yakından takip büyük önem taşımaktadır (bkz. yukarıda ‘Psikiyatrik Bozukluklar’ ve Bölüm 4.2.). Hastalar her doz ayarlamasında ve sonrasında en az her 6 ayda bir ve her doktor ziyaretinde semptomlar açısından takip edilmelidir.**

Büyüme:

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

Metilfenidatın boy ve kilo üzerindeki nihai etkileri bilinmemektedir ve çalışılmaktadır.

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

Nöbetler:

Metilfenidat epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Metilfenidatın daha önceden nöbet öyküsü olan hastaların, nöbetleri olmaksızın önceden EEG anormallikleri (değişikliği) olan hastaların ve çok ender olarak nöbet öyküsü ve önceden nöbetlere dair hiçbir EEG bulgusu olmayan hastalarda nöbet eşiğini düşürebileceğine dair bazı klinik bulgular mevcuttur. Nöbet sıklığı artarsa veya yeni nöbet gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir.

Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve diversiyon

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

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

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

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

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

İlacın kesilmesi

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

Kötüye kullanım durumunda ağır depresyon gelişebileceğinden hasta izlenmelidir.

Yorgunluk

Metilfenidat yorgunluğun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Metilfenidat formülasyonu seçimi

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

İlaç taraması

Bu ilaç, içerdiği metilfenidat nedeniyle amfetamin laboratuvar testlerinde özellikle de bağışıklık testlerinde yanlış pozitif çıkabilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

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

Hematolojik etkiler

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

Gastrointestinal tıkanma potansiyeli

CONCERTA tableti deforme olmayan nitelikte olduğundan ve gastrointestinal kanal içinde kayda değer bir şekil değişikliğine uğramadığından, önceden var olan ciddi gastrointestinal daralması (patolojik ya da iyatrojenik) bulunan hastalara ya da disfajisi olan veya tabletleri yutarken belirgin zorluk çeken hastalara uygulanmamalıdır. Bilinen daralmaları olan

hastalarda deforme olmayan nitelikte kontrollü salım formüllerin yutulmasıyla ilişkili olarak ender şekilde obstrüktif semptomlar bildirilmiştir.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşim

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

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

Farmakodinamik etkileşimler

Antihipertansif ilaçlar

Metilfenidat hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçların etkililiğini azaltabilir.

Kan basıncını artıran ilaçlarla kullanım

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

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

Alkol ile birlikte kullanım

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

Halojenli 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 metilfenidat doğrudan veya dolaylı dopamin agonistleri (DOPA ve trisiklik antidepresanlar dahil) veya dopamin antagonistleri (antipsikotikler dahil) ile eşzamanlı uygulandığında farmakodinamik etkileşime girebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Metilfenidatın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

CONCERTA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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 vaka raporu bulunmaktadır. Emzirme dönemindeki bebekler için risk göz ardı edilmemelidir.

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

Üreme yeteneği / Fertilité

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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

řu 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

Yaygın olmayan: Lökopeni

Çok seyrek: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştahta azalma (yetişkinlerde)

Yaygın: İştahta azalma (çocuklarda), Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk (yetişkinlerde)

Yaygın: Uykusuzluk (çocuklarda), anksiyete, uykuya dalamama, depresif duygu durumu, huzursuzluk, ajitasyon, saldırganlık, sinirlilik, dış gıcırdatma, depresyon, kararsız efekt, libidoda azalma, panik atak, gerginlik, konfüze durum, duygu durumunda dalgalanmalar, anormal davranış, tikler

Yaygın olmayan: Öfke, intihar düşüncesi, aşırı uyanıklık, duygu durum değişikliği, uyku bozukluğu, ağlamaklı olmak, Tourette sendromu'nun tiklerinin kötüleşmesi, huzursuzluk

Çok seyrek: İntihar girişimi (gerçekleştirilmiş intihar da dahil), anormal düşünce, apati, tekrar eden davranışlar, aşırı odaklanma

Bilinmiyor: Düşünce bozuklukları, bağımlılık. Hızlı salımlı formülasyonların kullanımında kötüye kullanım ve bağımlılık daha sık bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, tremor, parestezi, gerginlikten kaynaklanan baş ağrısı, uyku hali

Yaygın olmayan: Uyuşukluk, sedasyon, psikomotor aşırı aktivite

Çok seyrek: Koreoatetoid hareketler, Nöroleptik malignant sendrom (NMS çok seyrek olarak rapor edilmiştir. Bu raporların çoğunda hastaların diğer ilaçları kullanmasından dolayı metilfenidatın buradaki etkisi kesin değildir.)

Bilinmiyor: Serebrovasküler bozukluklar (vaskülit, serebral hemoraj, serebrovasküler kazalar dahil), grand mal konvülsiyonlar, migren

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede bulanıklık, akomodasyon bozuklukları

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

Seyrek: Görsel uyumda zorluklar

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, palpasyonlar, aritmi

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Çok seyrek: Kardiyak arest, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Ekstrasistoller

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, ateş basması

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, orofaringeal ağrı, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı (yetişkinlerde)

Yaygın: İshal, karın ağrısı, karın rahatsızlığı, karının üst kısmında ağrı, kusma, dispepsi, kabızlık, bulantı (çocuklarda)

Hepato – bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik koma da dahil anormal karaciğer fonksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz, döküntü

Yaygın olmayan: Leke şeklinde döküntüler, anjiyonörotik ödem

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kaslarda gerginlik, kaslarda spazm

Çok seyrek: Ani kardiyak ölüm

Böbrek ve üriner bozukluklar

Yaygın olmayan: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Çok seyrek: Ani kardiyak ölüm*

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda azalma, kan basıncında ve kalp atım hızında değişiklikler (artma özellikle), karaciğer enzimlerinde artış (alanin aminotransferazda artış)

Yaygın olmayan: Kardiyak üfürüm

Bu yan etkilerin çoğu hafif ve orta şiddettedir.

* Bölüm 4.4'e bakınız.

Pazarlama sonrası veriler

CONCERTA ile pazarlama sonrası deneyimde advers ilaç reaksiyonları olarak tanımlanmış olan advers olaylar spontan bildirimlere dayanan bir sıklık kategorisi ile Tablo 1'de yer almaktadır. Aşağıdaki 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).

Tablo 1. CONCERTA ile Pazarlama Sonrası Deneyimde, Spontan Bildirimlerden Elde Edilen ve Sıklık Kategorisi ile Tanımlanan Advers İlaç Olayları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Çok seyrek: Pansitopeni, trombositopeni, trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları Seyrek: Anjiyoödem gibi aşırı hassasiyet reaksiyonları, anafilaktik reaksiyonlar, auriküler şişlikler, büllöz bozukluklar, eksfoliyatif bozukluklar, ürtiker, kaşıntı NEC, döküntü, isilik ve su toplaması NEC
Psikiyatrik hastalıklar Çok seyrek: Oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, işitsel halüsinasyonlar, görsel halüsinasyonlar, mani
Sinir sistemi hastalıkları Çok seyrek: Konvülziyonr, grand mal konvülziyon, diskinezi
Göz hastalıkları Çok seyrek: Diplopi, midriyazis, görmede bozukluk
Kardiyak hastalıklar Çok seyrek: Anjina Pektoris, bradikardi, ekstrasistoller, supraventriküler taşikardi, ventriküler ekstrasistoller
Vasküler hastalıklar Çok seyrek: Raynaud Fenomeni
Deri ve deri altı doku hastalıkları Çok seyrek: Alopesi, eritem
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları Çok seyrek: Artralji, miyalji, kaslarda seğirme
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Seyrek: Terapötik yanıtta azalma Çok seyrek: Göğüs ağrısı, göğüste sıkıntı, ilacın etkisinde azalma, hiperpireksi
Araştırmalar Çok seyrek: Kan alkalın fosfatazında artış, kan bilirubininde artış, hepatik enzimlerde artış, platelet sayısında azalma, anormal beyaz kan hücresi sayısı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Kusma, ajitasyon, tremor, kas seğirmesi, konvülziyon (takiben koma görülebilir), öfori, grand mal konvülziyon, konfüzyonel durum, halüsinasyon (işitsel ve/veya görsel), deliryum, sıcak basması, hiperpireksi (yüksek ateş), hiperhidroz, baş ağrısı, ateş, taşikardi, çarpıntı, kalp atışlarında hızlanma, sinüs aritmi, hipertansiyon, midriyazis ve ağız kuruluğu.

Önerilen tedavi

Metilfenidat doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur.

Tedavi uygun destekleyici uygulamalardan oluşur. Hastanın kendi kendisine zarar vermesi önlenmeli ve hasta zaten mevcut olan aşırı uyarılmayı ağırlaştıracak dış stimulanlara karşı korunmalıdır. Gerekirse mide içeriği gastrik lavaj uygulanarak boşaltılabilir. Gastrik lavaj uygulamadan önce eğer mevcutsa ajitasyon ve nöbetler kontrol altına alınmalı ve solunum yolu açık tutulmalıdır. Barsağın detoksikasyonu için yapılabilecek diğer uygulamalar arasında aktif kömür ve müşhil 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 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

Etki mekanizması:

Metilfenidat HCl santral sinir sistemi stimulanıdır. Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu'ndaki (DEHB) terapötik etki mekanizması bilinmemektedir. Metilfenidatın, presinaptik nöronlara noradrenalin ve dopaminin gerialımını 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 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 PPAA de-esterifiye edilerek büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Yetişkinlerde günde bir kez uygulanan CONCERTA’nın metabolizması günde üç kez uygulanan metilfenidatunkine benzerdir. CONCERTA’nın günde bir kez uygulanan tek ve çoklu dozlarının metabolizması benzerdir.

Eliminasyon :

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

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 AUC_{inf} değerleri doza bağlıdır. Tek doz ve kararlı durum (4.gün) klerens ve yarı-ömür parametreleri benzerdir ve metilfenidatın farmakokinetiğinin zamana bağımlı olmadığını göstermektedir. 54-144 mg/gün dozlarda metabolitin ana ilaca oranı tek doz ve çoklu doz uygulaması sonrasında sabittir.

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

Besinlerin etkisi :

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet :

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

Irk :

CONCERTA alan yetişkinlerde doza-uyarlanmış EAA_(0-∞) 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 PPAA 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 yürütülen bir ömür boyu karsinojenisite çalışmasında, günlük yaklaşık 60 mg/kg/gün dozlarında uygulandığında metilfenidat hidroklorür hepatoselüler adenomların ve sadece erkeklerde hepatoblastomaların artışına neden olmuştur. Bu doz mg/kg bazında insanlar için önerilen dozun oldukça üstündedir. Hepatoblastoma oldukça nadir görülen bir kemirici malign tümör tipidir. Total malign hepatik tümörlerinde bir artış görülmemiştir. 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 karsinojenisiteye ilişkin bir kanıt gözlenmemiştir.

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

Köpeklerde CONCERTA'nın 72 mg/gün'e kadar (8,6 mg/kg/gün'e kadar) ve 144 mg/gün'e kadar (22 mg/kg/gün'e kadar) dozları ile yapılan iki farklı 30 günlük oral dozlama çalışmasında istenmeyen toksikolojik etkilere 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 (sarı) , demir (III) oksit (siyah)

İlaç kaplama: Demir (III) oksit (yeşil), 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

36 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

116/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2004

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ