

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
MEDİKİNET® 30 mg değiştirilmiş salımlı kapsül

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

Etkin madde:

Her bir kapsül 25,95 mg metilfenidata eşdeğer 30 mg metilfenidat hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir kapsülde 69,6 mg ila 79,61 mg arasında sükroz bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Değiştirilmiş salımlı sert kapsül

Koyu mor ve açık gri, opak, sert kapsüller içinde mavi-beyaz renkli pelletler bulunur.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1 **Terapötik endikasyonlar**

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

MEDİKİNET® diğer tedavilerin tek başına yetersiz olduğu, 6-17 yaş arasındaki çocuklar ile adolesanlarda ve 18 yaş üstü yetişkinlerde Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite bozukluklarının (DEHB) kapsamlı tedavi programında endikedir. Tedavi, çocuk psikiyatrisi veya psikiyatri uzmanı gözetiminde yapılmalıdır.

Çocuklarda DEHB için Özel Teşhis Hususları

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

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 hastaların stabil hale gelmesi amaçlanır. Öğrenme yetisi etkilenmiş olabilir ya da olmayabilir.

Metilfenidat tedavisi bu sendroma sahip tüm hastalar için önerilmeyebilir, bu yüzden ilacın kullanımına ilişkin karar verilirken hastanın semptomlarının derecesi ve kronikliği çocuk hastalar için yaşa göre dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir.

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

Yetişkinler

Tanı, DSM kriterlerine veya ICD'deki yönergelere göre yapılmalıdır ve hastanın tam bir öyküsüne ve değerlendirmesine dayanmalıdır.

Bu sendromun özgül etiyolojisi bilinmemektedir ve tek bir tanı testi mevcut değildir. DEHB'li erişkinler dürtüsellik, dikkati odaklama ve sürdürmede zorluk gibi belirtiler gösterirler. Çocukluktaki hiperaktivite ise nörogelişimsel süreçte uyum ve kişinin kendi kendine bulduğu yöntemlerle erişkinlikte giderek azalma eğilimi gösterir. Erişkinlikte dikkatsizlik belirtileri daha ön plandadır ve yetiyitimine neden olan asıl belirti budur. Yetişkinlerde tanı, mevcut semptomları belirlemek için yapılandırılmış bir hasta görüşmesi ile belirlenmelidir. Çocukluk dönemi DEHB'sinin önceden var olması gereklidir ve geriye dönük olarak (hasta kayıtlarına göre veya hasta kaydı mevcut değilse uygun ve yapılandırılmış dokümanlarla/görüşmelerle) belirlenmelidir. Üçüncü taraf doğrulaması talep edilmeli ve çocukluk DEHB semptomlarının doğrulanması belirsiz olduğunda MEDİKİNET® başlatılmamalıdır. Teşhis sadece bir veya daha fazla semptom varlığında yapılmamalıdır. Yetişkinlerde bir uyarıcının kullanma kararı, çok kapsamlı bir değerlendirmeye dayanmalı ve tanı, en az 2 ortamda (örneğin, sosyal, akademik ve/veya mesleki işlevsellik) orta dereceli veya bireyin hayatındaki ciddi işlev kaybını içermelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, çocukluk dönemi davranış bozukluklarında çocuk ve/veya adolesan psikiyatrisi veya yetişkinler için psikiyatri uzmanı tarafından izlenmelidir.

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 çizelgeye kaydedilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tedavi Süresince İzleme:

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

- Her bir doz ayarlaması ve sonrasında en az altı ayda bir kan basıncı ve nabız kaydedilmelidir.
- Boy, kilo ve iştah, en az altı ayda bir çizelgeye 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:

Toplam günlük en düşük doz ile yeterli semptom kontrolü sağlayan rejim kullanılmalıdır. MEDİKİNET® yeterli derecede uzun etkinin sağlanması ve yüksek plazma konsantrasyonlarından sakınmak amacıyla **sabahları kahvaltıyla birlikte veya kahvaltıdan sonra alınır. İlaç aç karnına alınırsa metilfenidat hidroklorür, MEDİKİNET® kapsülden daha hızlı absorbe olur. Bu durumda ilacın serbestlenmesi uzatılmış biçimde gerçekleşmez. Bu sebeple MEDİKİNET® aç karnına alınmamalıdır.**

Bu yitilikle gerçekleştirilemeyen / uygulanamayan dozlar için, bu tıbbi ürünün ve diğer metilfenidat içeren ürünlerin diğer yitilikleri de mevcuttur.

6-17 yaş arası:

Metilfenidat hidroklorür tedavisinin başlangıcında dikkatli doz ayarlamasına gereksinim vardır ve normalde bölünmüş dozlar halinde alınan hızlı salımlı bir formülasyon kullanılarak elde edilir. Başlangıçta önerilen doz günde bir veya iki kez 5 mg'dır (kahvaltıda ve öğle yemeğinde). Gözlemlenen etkinlik ve tolerabilite çerçevesinde gerekirse doz haftalık aralıklarla 5-10 mg artırılabilir.

Yeterli semptom kontrolünü sağlayan en düşük günlük doz uygulanmalıdır.

MEDİKİNET® 10 mg, günde iki kez hızlı salımlı kullanılacak olan 5 mg yerine kullanılabilir.

MEDİKİNET® 10 mg Değiştirilmiş Salımlı Kapsül, tedavi eden doktorun günde iki kez dozlamasının uygun olduğunu, ancak günde iki kez tedavi uygulamasının pratikte elverişsiz olduğunu düşündüğü durumda, tedavinin başlangıcından itibaren günde iki kez 5 mg hızlı salımlı metilfenidat hidroklorür yerine kullanılabilir.

MEDİKİNET® hızlı salımlı (içeriğin %50'si) ve modifiye salımlı (yavaş salımlı) (içeriğin %50'si) bileşenleri içerir. Bu yüzden MEDİKİNET® 10 mg Değiştirilmiş Salımlı Kapsül, hızlı salımlı 5 mg ve yavaş salımlı 5 mg metilfenidat hidroklorür verimini sağlamaktadır. Her bir dozun uzun salım etkili bölümü gün ortası dozuna ihtiyaç duyulmadan, öğleden sonra süresince tedavinin sürdürülmesi amacıyla tasarlanmıştır. Bu formül yaklaşık 8 saat süreyle terapötik plazma seviyesini olanaklı kılar, bu da bütün günden çok, okul saatlerine denk düşer (Bkz. Bölüm 5.2). Örneğin, MEDİKİNET® 20 mg, sabah kahvaltıda alınacak 10 mg ve öğle yemeğinde alınacak 10 mg hızlı etkili metilfenidat hidroklorürün yerine geçer.

Halihazırda hızlı salımlı bir metilfenidat hidroklorür formülasyonu kullanan hastalar, MEDİKİNET®'in günlük miligram eşdeğeri olan doza geçirebilir.

Eğer ilacın etkisi akşam çok erken saatlerde geçerse, davranış bozukları görülebilir.

Günün ilerleyen saatlerinde düşük bir hızlı salım metilfenidat hidroklorür dozu sorunu çözebilir. Böyle durumlarda, günde iki kez hızlı salım metilfenidat uygulamasıyla uygun semptom kontrolünün sağlanabileceği düşünülmelidir. Akşam alınacak hızlı salımlı metilfenidatın uykuya dalma sorunları yaratacağı konusunda fayda/zarar değerlendirilmesi yapılmalıdır.

İlave hızlı salımlı bir metilfenidat geç dozunun gerekli olduğu durumlarda, kahvaltı/öğle saatlerinde alınan eşdeğer konvansiyonel hızlı salımlı dozlara da aynı ilave dozun gerekli olduğu bilinmiyorsa, MEDİKİNET® ile tedaviye devam edilmemelidir. Günlük maksimum metilfenidat hidroklorür dozu çocuklarda 60 mg'dır.

Yetişkinler:

Metilfenidat tedavisinin devamı

Çocukluk ve/veya ergenlik döneminde MEDİKİNET® ile tedaviden açıkça yarar gören yetişkin hastalar, başlangıçta aynı günlük dozda (mg/gün) MEDİKİNET® ile erişkinliğe kadar devam edebilirler. Etkililik ve toleransa bağlı olarak bir doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

MEDİKİNET®'e yeni başlayan yetişkinler

Metilfenidat ile her tedavide, bireysel yanıtlar çeşitlilik gösterebileceğinden gözlemlenen etkililik ve tolerans seviyesine göre kişiye uygun doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu sebeple yetişkinlerde MEDİKİNET® ile tedaviye başlanırken dikkatle doz ayarlaması yapılmalıdır. Mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

Önerilen tedaviye başlangıç dozu 10 mg'dır. Gerekli olursa, gözlemlenen etkililik ve tolerans seviyesine göre günlük dozlarda haftalık olarak 10 mg'lık artış yapılabilir.

Toplam günlük doz sabah ve öğlen olmak üzere iki uygulamaya bölünebilir.

Bireysel titrasyonun amacı, tatmin edici semptom kontrolü sağlayan en düşük günlük dozu bulmak olmalıdır.

Yetişkin hastalar, çocuklar ve adolesanlara kıyasla daha yüksek doza gereksinim duyabilir. Maksimum günlük doz hastanın vücut ağırlığına bağlıdır ve 1 mg/kg vücut ağırlığını geçmemelidir.

Bununla birlikte, maksimum günlük doz 80 mg metilfenidat hidroklorürü geçmemelidir çünkü toplam günlük dozun 80 mg'dan fazla olduğu klinik çalışmalardan elde edilen veriler sınırlıdır.

MEDİKİNET® hızlı salımlı (içeriğin %50'si) ve modifiye (yavaş) salımlı (içeriğin %50'si) bileşenleri içerir. Bu yüzden MEDİKİNET® 10 mg Değiştirilmiş Salımlı Kapsül, hızlı salımlı 5 mg ve yavaş salımlı 5 mg metilfenidat hidroklorürden oluşur. Yavaş salımlı doz sayesinde tedaviye tüm gün yanıt alınmış olur.

Metilfenidat hidroklorürü Halen Kullanmakta Olan Hastalar:

Hızlı salımlı metilfenidat tedavisindeki hastalar miligram bazında eşit günlük dozda değiştirilmiş salımlı MEDİKİNET® formuna geçebilirler. Eğer metilfenidatın diğer formülasyonları ikame olarak kullanılabiliriyorsa, MEDİKİNET®'in **yiyecek ile birlikte alınması ihmal edilmemeli** ve gastrik pH'yı yükseltecek durumlardan kaçınılmalıdır.

Uyku bozukluğu yaratabileceğinden MEDİKİNET® sabah çok geç saatlerde alınmamalıdır. Eğer ilacın etkisi öğleden sonra ya da akşam saatlerinde sona eriyorsa, bu durumda belirtiler yeniden ortaya çıkabilir. Bu durumun üstesinden gelmek için en geç öğleden sonra, akşam olmadan alınacak düşük dozda bir hızlı-salımlı metilfenidat kullanılabilir.

Akşamüstü az miktarda alınacak olan hızlı salımlı metilfenidat, uykuya dalmada bozukluk karşısında fayda-zarar ilişkisi gözetilerek kullanılmalıdır.

İlave hızlı salımlı geç dozu gerektiriyorsa, MEDİKİNET® ile tedaviye devam edilmemelidir. Ancak, kahvaltı/öğle yemeğinde alınan dozun aynısına öğleden sonra da ihtiyaç duyulduğu biliniyorsa, MEDİKİNET® ile tedavi devam ettirilebilir.

Semptomların kontrolünde, yeterli derecede başarı sağlayan minimum günlük doz uygulanmalıdır.

Bu ilaç formunda uygulanamayan dozlar için, bu beşeri tıbbi ürünün diğer formları ve diğer metilfenidat içeren ürünler mevcuttur.

Metilfenidat hidroklorürün maksimum günlük dozu çocuklar ve adolesanlarda 60 mg, yetişkinlerde 80 mg'dır.

Uygulama yolu:

Ağızdan alınız.

Yeterince uzun süreli etki elde etmek ve yüksek plazma piklerinden kaçınmak için MEDİKİNET® bir yemekle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır. Metilfenidat hidroklorür, MEDİKİNET® Değiştirilmiş Salımlı Kapsül aç karnına alındığında daha çabuk emilir. Bu durumda, ilacın salımı uygun şekilde gerçekleşmeyebilir. Bu nedenle MEDİKİNET® aç karnına uygulanmamalıdır.

Çocuklarda:

MEDİKİNET® sabahları kahvaltıyla veya kahvaltıdan sonra verilmelidir.

Yetişkinlerde:

MEDİKİNET®, sabah ve öğlen yemeğinde yemeklerle birlikte veya sonra verilmelidir.

Kapsüller bir miktar sıvı ile birlikte alınmalı veya alternatif olarak kapsül açılarak içerik bir yemek kaşığı elma püresi veya yoğurdun üzerine serpiştirilerek hemen alınmalı ve sonraki alımlar için saklanmamalıdır. İçeriğin alınmasından sonra bir miktar da su içilmelidir. Kapsüller veya kapsül içeriği ağızda parçalanmamalı ya da çiğnenmemelidir.

Çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidat hidroklorürün güvenliliği ve etkililiği uzun süreli kullanımda sistematik olarak kontrollü çalışmalarla araştırılmamıştır. Çocuklarda, metilfenidat tedavisi genellikle ergenlik süresince ya da ergenlikten sonra kesilir. Metilfenidat tedavisinin sınırsız olması gerekli değildir. DEHB'li çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde uzun süreli (12 aydan fazla) MEDİKİNET® kullanımını seçen hekim, hastanın ilaçsız nasıl fonksiyon göreceğini değerlendirmek için her bir hasta için ilaçsız denemelerle ilacın uzun dönemde etkinliğini ve yararını tekrar değerlendirmelidir. Çocuk hastalarda 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MEDİKİNET®'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

- Ağır depresyon, anoreksiya nevroza veya anoreksik bozukluklar, intihar eğilimi, psikotik semptomlar, şiddetli duygudurum bozuklukları, manik epizodlar, şizofreni, anti-sosyal ya da borderline kişilik bozuklukları hikayesi olan ya da yeni tanısı konmuş hastalarda
- Ağır ve episodik (Tip I) Bipolar duygudurum bozukluğu tanısı alan ya da hikayesi olan hastalarda (iyi kontrol edilemeyen)
- Şiddetli hipertansiyon, kalp yetmezliği, arterial okluzif hastalıklar, anjina, hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastaları, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü, hayatı tehdit edebilecek aritmi, kardiyak iyon kanallarının fonksiyon bozukluğunun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarda
- Önceden var olan serebrovasküler (örneğin, serebral anevrizma, vaskülit veya felci de kapsayan vasküler anormallikler)
- H₂ reseptör blokleri, proton pompası inhibitörü ve antasit tedavisi gören, mide pH değeri 5,5'ten büyük belirgin anasidite öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metilfenidat tedavisi, DEHB'li hastaların tümünde endike değildir ve ilaca başlama kararı semptomların şiddeti ve kronikliğinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine dayalı olarak verilmelidir.

Çocukların tedavisinde çocuğun semptomlarının ciddiyeti ve kronikliğinin değerlendirilmesi, çocuğun yaşı (6-18 yaş) ile ilişkilendirilmelidir.

Uzun süreli kullanım (12 aydan fazla)

Metilfenidatın uzun süreli kullanımının güvenliliği ve etkililiği kontrollü çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Metilfenidat tedavi süresi sınırsız olmamalıdır. Uzun süreli tedavi (Örn. 12 aydan uzun süre) gören hastaların Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4'e göre kardiyovasküler durum, büyüme, kilo, 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, irritabilite, doğallığın kaybı, geri çekilme ve bir düşünce veya harekete fazlasıyla saplanıp kalmayı içerir (ancak bunlarla sınırlı değildir).

DEHB'li çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde uzun süreli (12 ay üzeri) metilfenidat kullanımına karar veren doktor, belirli aralıklarda, ilaçsız deneme süresi ile ilacın uzun süreli faydasını tekrar değerlendirmelidir. Metilfenidat kullanımının, en az yılda bir kez kesilmesi ve çocuk hastalarda durumun (tercihen okul tatili dönemlerinde) değerlendirilmesi önerilmektedir. İlacın geçici veya kalıcı olarak kesildiği durumlarda kalıcı iyileşmeler görülebilir.

Yaşlılar

Metilfenidat yaşlılarda kullanılmamalıdır. 60 yaş üstündeki yaşlı hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

6 yaşın altındaki çocuklar

Metilfenidat 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Bu yaş grubunda güvenliliği 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 hastalık izlenimi durumunda bir uzman tarafından kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir. Metilfenidat kullanımı sırasında palpasyon, 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.

Yetişkin DEHB hastalarının klinik çalışma verilerinde diastolik ve sistolik kan basıncı değerlerinde de değişiklik gözlemlenmiştir.

Çocuklarda ve adolesanlarda bu kardiyovasküler etkilerin kısa ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir, ancak klinik çalışma verilerinde gözlemlenen bu etkiler sonucunda klinik komplikasyon olasılığı göz ardı edilemez. Kan basıncında veya kalp hızında artış nedeni ile riskli hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Metilfenidat ile tedavide kontrendike olan durumlar için Bölüm 4.3'e bakınız.

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

Mevcut bir kardiyovasküler bozukluk durumunda bir uzman kardiyoloğun 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, kardiyomiyopati, ciddi kalp ritim anomalisi olan hastalar için stimülanlar önerilmemektedir.

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 arttıran eş zamanlı 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 kullanımı kontrendike değildir.

Priapizm

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

Psikiyatrik bozukluklar

DEHB ile komorbid psikiyatrik bozukluklar yaygındır. 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, gerekirse tedavi kesilebilir.

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 hastalarda 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 düşünülmelidir.

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, hastalarda 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 altı 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 altı 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 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. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.2.). Hastalar her doz ayarlaması ve sonrasında en az altı ayda bir ve her doktor ziyaretinde semptomlar açısından takip edilmelidir.

Büyüme

Metilfenidatın çocuklarda uzun süreli kullanımda 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 hastalarda, nöbetleri olmaksızın EEG anomalisi olan hastalarda, nadiren nöbet öyküsü ve önceden nöbetlere dair hiçbir EEG bulgusu olmayan hastalarda nöbet eşliğini 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 psişik bağımlılığa neden olabilir. Parenteral istismar dolayısıyla Frank psikotik epizotlar görülebilir.

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

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

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 ilacın kesilmesi sırasında ağır depresyon gelişebileceğinden hasta dikkatle takibe alınmalıdır.

Yorgunluk

Metilfenidat yorgunluğun önlenmesi ya da tedavisi için kullanılmamalıdır.

Metilfenidat formülasyonu 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 amfetamin laboratuvar testlerinde, özellikle de bağışıklık tarama testlerinde yanlış pozitif çıkarabilir. Sporcuların bu ilacın “anti-doping” testinde pozitif sonuca neden olabileceği konusunda bilgisi olmalıdır.

Hematolojik etkiler

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

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün sükroz içermektedir: Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşim

Metilfenidatın eş zamanlı kullanılan ilaçların plazma konsantrasyonlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle metilfenidatı diğer ilaçlarla (özellikle terapötik alanı 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 kumarinin, 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 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 etkinliğini azaltabilir.

Kan basıncını artıran ilaçlarla kullanım

Metilfenidatın kan basıncını artırabilen başka ilaçlarla eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Hipertansif kriz nedeniyle, non-selektif geri dönüşsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOI) tedavi gören veya önceki 2 hafta boyunca tedavi görmüş hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Alkol ile birlikte kullanım

Alkol, metilfenidat da dahil olmak üzere psikoaktif ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki advers etkilerini şiddetlendirebilir. Çok yüksek alkol konsantrasyonları olması durumunda, kinetik profil daha hızlı salım benzeri bir modele değişebilir.

Bu nedenle hastaların tedavi sırasında alkolden uzak durmaları önerilmektedir.

Halojenli anesteziiklerle birlikte kullanım

Ameliyat sırasında halojenli anesteziiklerle 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.

Diğer ilaçlarla kullanımı

H₂ reseptör blokerler proton pompası inhibitörleri ve antiasitler etkin maddenin birden salımına neden olabileceğinden, bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin destekleyici veri bulunmamaktadır. Kontraseptiflerle etkileşimi ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

MEDİKİNET® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İlk üç aylık dönemde metilfenidat hidroklorür kullanan toplam 3400 gebeden oluşan bir grup çalışmasından elde edilen veriler, genel doğum kusurları riskinin arttığını düşündürmemektedir. Gebeliğin ilk üç ayında metilfenidat alan her 1000 kadın için almamış gebeliklere kıyasla doğuştan kardiyak malformasyonlar ile doğan 3 bebeğe karşılık gelen küçük bir artmış kardiyak malformasyon oluşumuna (toplanmış düzeltilmiş göreceli risk, 1,3; %95 Güven aralığı (GA), 1,0-1,6) rastlanmıştır.

Spontan vaka raporlarında, yenidoğan kardiyorespiratuvar toksisite, özellikle cenin taşikardisi ve solunum yetmezliği bildirilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar maternal toksik dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). 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 vaka 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

Hayvan çalışmaları metilfenidat hidroklorürün maternal toksik dozlarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metilfenidat baş dönmesini de içeren sersemlik hali, 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 MEDİKİNET® ve diğer bütün metilfenidat hidroklorür formülasyonlarından elde edilen verilere dayanılarak hazırlanmıştır. MEDİKİNET® 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 ($\geq 1/1000$ 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: Nazofaranjit

Yaygın olmayan: Gastroenterit

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 durumları, ekzfoliyatif durumlar, ürtiker, prurit, döküntü, erüsiyonlar gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları*

Yaygın: Anoreksi, iştahta azalma, çocuklarda sürekli kullanımda kısmen kilo ve boy artışında azalma*

Psikiyatrik hastalıklar*

Çok yaygın: Uykusuzluk, sinirlilik

Yaygın: Kararsızlık hissi, saldırganlık*, ajitasyon*, anksiyete*, depresyon*, alınganlık, anormal davranış, panik atak***, stres***, dış gıcırdatma[∞]

Yaygın olmayan: Psikotik bozukluklar*, duyumsal, görsel ve dokunsal halüsilasyonlar*, öfke, intihar düşüncesi*, duyu durumu değişikliği#, huzursuzluk#, ağlamaklı olmak, tikler*, Tourette sendromunun veya var olan tiklerinin kötüleşmesi*, aşırı uyanıklılık, uyku bozukluğu#, gerginlik***

Seyrek: Mani*, yönelim bozukluğu

Çok seyrek: İntihar girişimi (gerçekleştirilmiş intihar da dahil)*, gelip geçici depresif duyu durumu*, anormal düşünce, apati#, tekrar eden davranışlar, aşırı odaklanma

Bilinmiyor: Delüzyon*, düşünce bozuklukları*, kafa karışıklığı hali, bağımlılık. Hızlı salımlı formülasyonların kullanımında kötüye kullanım ve bağımlılık daha sık bildirilmiştir. Aşırı çok ve çabuk konuşma, gerginlik\$, dış gıcırdatma\$

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

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

Yaygın olmayan: Sedasyon, tremor#, akatizi***

Çok seyrek: Konvülziyon, koreoatetoid hareketler, geriye dönüşümlü 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 bozukluklar* (vaskülit, serebral hemoraj, serebrovasküler kazalar, serebral arterit, serebral oklüzyon dahil), Grand mal konvülziyonlar*, migren#, parestezi\$, afazi\$#, disfemi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Diplopi, görmede bulanıklık#

Seyrek: Görsel uyumda zorluklar, midriyazis, görsel rahatsızlık

Bilinmiyor: Göz kuruluğu\$, oküler hipertansiyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar*

Çok yaygın: Palpitasyonlar

Yaygın: Aritmi, taşikardi

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Angina pectoris

Çok seyrek: Kardiyak arest, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Supraventriküler taşikardi, bradikardi, ventriküler ekstrasistoller, ekstrasistoller, kalp rahatsızlığı\$

Vasküler hastalıklar*

Yaygın: Hipertansiyon

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

Bilinmiyor: Sıcak basması\$, kızarma\$

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, faringolaringeal ağrı

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Orofaringeal ağrı[§], burun kanaması[§]

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, bulantı, mide rahatsızlığı ve kusma: Bu durum genelde tedavinin başına meydana gelir ve beraberinde yiyecek alımıyla azaltılabilir. Ağız kuruluğu, hazımsızlık^{***}, diş ağrısı^{***}

Yaygın olmayan: Kabızlık

Bilinmiyor: Öğürme[§]

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik koma da dahil anormal karaciğer fonksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, pruritus, döküntü, ürtiker, aşırı terleme^{**}

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem, büllöz durumlar, eksfoliyatif durumlar

Seyrek: Maküler döküntü, eritem

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

Bilinmiyor: Cilt kuruluğu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji, kas seyirmesi, kas sıkışması^{***}

Çok seyrek: Kas krampları

Bilinmiyor: Çene kitlenmesi[∞]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Bilinmiyor: İdrar tutamama

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti, menstrüasyon rahatsızlıkları[§], cinsel dürtü değişiklikleri[§]

Bilinmiyor: Ereksiyon bozukluğu, priapizm, uzun ve artmış ereksiyon, meme ağrısı[§]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Yorgunluk, susama^{***}

Çok seyrek: Ani kardiyak ölüm^{*}

Bilinmiyor: Hiperpireksi, dikkat bozukluğu[§], grip benzeri hastalık[§], asteni[§], susama[§]

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında ve kalp atım hızında değişiklikler (genellikle artış)*, kiloda azalma*

Yaygın olmayan: Kardiyak üfürüm*, karaciğer enzimlerinde artış

Çok seyrek: Kan alkali fosfataz artışı, kanın bilirubin artışı, trombosit sayısı düşüşü, beyaz hücre sayımı anomalisi

Bilinmiyor: Kanda tiroid uyarıcı hormon seviyelerinde artış[§]

Sosyal koşullar

Bilinmiyor: Eş ile gerginlik[§], aile ile gerginlik[§]

*Bölüm 4.4'e bakınız

** DEHB'li erişkin hastalarda çocuklara ve ergenlere göre daha yüksek sıklıkta bildirilen klinik çalışmalarındaki advers reaksiyonlar

*** Çocuklarda veya ergenlerde rapor edilmeyip yetişkin hastalardaki klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar [∞] Yetişkin DEHB çalışmalarından elde edilen sıklıktır (çocuklarda yapılan çalışmalarda hiçbir vaka raporlanmamıştır).

#Çocuk ve ergenlerden edinilen deneyim ve verilere dayanan sıklıktır, ancak yetişkinlerde klinik çalışma sonuçlarına göre daha sık görülebilir.

[§]Yetişkin hastalarla yürütülen klinik çalışmalardan elde edinilen sıklıktır, ancak çocuklar ve ergenler için de geçerli olabilir.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hastalara doz aşımı tedavisi uygulanırken MEDİKİNET®'ten metilfenidatın değiştirilmiş salım formülasyonlarından gecikmiş salınım yaptığı unutulmamalıdır.

Belirti ve semptomlar:

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

Önerilen tedavi:

MEDİKİNET® 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. Belirtiler ve semptomlar çok ciddi değilse ve hastanın bilinci yerindeyse, mide içeriği, hastanın kusması tetiklenerek veya 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 prosedürleri gerekli olabilir.

Metilfenidat hidroklorürün doz aşımı tedavisinde periton diyalizi ya da ekstrakorporal hemodiyalizin etkinliği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikostimülanlar, merkezi etkili semptomimetikler
ATC Kodu: N06BA04

Etki mekanizması:

MEDİKİNET® motor aktiviteden daha çok mental aktivitelere etki gösteren orta dereceli bir MSS stimülanıdır. İnsanda etki mekanizması tamamen bilinmese de, etkisinin kortikal stimülasyondan ve olasılıkla retiküler aktivasyondan kaynaklandığı sanılmaktadır.

MEDİKİNET®'in hastalardaki mental ve davranış üzerine etki mekanizması açıklığa kavuşmamış olduğu gibi bu etkilerin merkezi sinir sistemi ilintili etkilerine işaret eden bir kanıt da saptanmamıştır. Metilfenidatın presinaptik nöronlara noradrenalinin ve dopaminin geri alımını bloke ettiği ve monoaminlerin ektranöronal aralığa salımını artırdığı düşünülmektedir. MEDİKİNET® metilfenidatın d- ve l- threo enantiomerlerin rasemik karışımıdır. Farmakolojik açıdan d-enantiomeri l-enantiomer'e kıyasla daha aktiftir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

MEDİKİNET®, yetişkinlerde; randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki klinik çalışma ile değerlendirilmiştir: 363 hasta, 24 hafta boyunca EMMA çalışması (1) ile değerlendirilmiştir. QUMEA çalışmasında (2), 162 hastanın tamamı 8 hafta çift kör fazdan 12 hafta açık faza geçecek şekilde tam 20 hafta boyunca MEDİKİNET® ile tedavi edilmiştir. İki çalışmanın da primer son noktası WRI skorunda (Wender-Reimherr-Interview=WRAADS) bir azalmadır. Değerlendirme, çalışma (1) için 24. haftada, çalışma (2) için 8. haftada yapılmıştır.

Günlük doz, bireysel olarak gözlemlenen etkililik ve toleransa göre 10 mg/gün (çalışma 1) veya 0,5 mg/kg vücut ağırlığı (çalışma 2) doz başlangıcıyla haftalık olarak titre edilmiştir. Günlük toplam doz 60 mg'ı (çalışma 1) veya 1 mg/kg vücut ağırlığını (çalışma 2) geçmemelidir.

İlk çalışmada son noktadaki ortalama metilfenidat dozu, 0,55 mg/kg vücut ağırlığı (uygulanan günlük min. doz 10 mg, maks. 60 mg) ikinci çalışma ile karşılaştırıldığında daha düşüktür, ortalama 0,9 mg/kg vücut ağırlığı (uygulanan günlük min. doz 20 mg, maks. 120 mg). QUMEA çalışmasında olduğu gibi daha yüksek bir ortalama doz (0,9 mg/kg vücut ağırlığı) uygulamasında tüm çalışma popülasyonu için daha yüksek etki büyüklüğü, hesaplanmıştır. Klinik çalışmalarda günlük dozun 80 mg'dan fazla olması konusunda, sadece iki hasta günlük 120 mg doz ile tedavi edildiğinden kısıtlı veri elde edilmiştir.

Doz/cinsiyet etkisi

İlk çalışmanın (EMMA) sonuçlarına dayanarak metilfenidata verilen yanıtta cinsiyete özgü farklılıkların olabileceği göz ardı edilemez, muhtemelen, kadınlar daha düşük dozlarla fayda sağlayabilir. Bu çalışmada, klinik etkililik erkeklerde sadece en yüksek dozlarda (> 0,7 mg/kg vücut ağırlığı) gözlemlenmiştir. Buna karşın, klinik etkililik kadınlarda düşük dozda (<0,3 mg/kg vücut ağırlığı) ve ortalama doz aralığında (0,3-0,7 mg/kg vücut ağırlığı) gözlemlenmiştir.

Semptomların azalması konusunda, yüksek doz grubunda yer alan kadınlarda belirgin bir etki gözlemlenmemiştir ve yanıt hızında ise etkililiği düşük doz grubundakilerle kıyaslanabilir.

İkinci çalışmada (QUMEA), düşük doz aralığı dahil edilmediğinden ve sadece birkaç hasta ortalama doz aralığında tedavi edildiğinden cinsiyet etkisi tam olarak doğrulanmamıştır. Yüksek doz aralığında, kadınlarda yanıt hızı verum (gerçek ilaç) ile plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir, oysa erkeklerde bu sonuç anlamlı elde edilememiştir. Primer son nokta ile ilgili olarak (WRI skorunda 8. haftada azalma), plaseboya kıyasla, erkeklerde ve kadınlarda skorda anlamlı oranda azalma elde edilmiştir.

Aşağıdaki veriler tüm çalışma popülasyonu için uygundur:

EMMA çalışmasındaki toplam WRI skorunda azalma ile ilgili olarak, başlangıçtan 24. haftaya değişiklik plaseboda -13,99 ile karşılaştırıldığında verumda -18,88 olup etki büyüklüğü olarak 0,39, % 95 GA (etki büyüklüğü için 0,18, 0,63) p=0,002 vermiştir (eksik değerler için LOCF kullanan ANOVA). QUMEA'da başlangıçtan 8. haftaya değişiklik, plaseboda -6,2 ile karşılaştırıldığında verumda -13,2 olup etki büyüklüğü olarak 0,54, %95

GA (etki büyüklüğü için 0,22, 0,85) $p=0,0001$ vermiştir (eksik değerler için LOCF kullanan ANOVA).

Yeniden hesaplanan tedaviye cevap veren hasta oranı şu şekilde belirlenmiştir: Cevap veren hasta: WRAADDS skorunda %30 veya daha fazla azalma olan ve çalışmadan ayrılmayan hastalar, Cevap vermeyen hasta: WRAADDS skorunda daha az azalma veya 24 veya 8. haftada eksik değerlere yol açan herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılan hastalar. EMMA çalışmasında, yeniden hesaplanan tedaviye cevap veren hasta oranı verum grubunda 128 (% 53) ve plasebo grubunda 44 (% 37)'tür. (Hafta 24, Fisher kesin olasılık testi, çift taraflı, 0.0051). 8. haftada QUMEA çalışmasında yeniden hesaplanan tedaviye cevap veren hasta oranı 41 (% 49) ile 14 (% 18)'tür (plaseboya karşı verum, Fisher kesin olasılık testi, iki taraflı, $p < 0.0001$).

MEDİKİNET[®], 433 yetişkin hasta ile bir başka randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada (Metilfenidat ve Psikoterapi Çalışması- COMPAS çalışması) değerlendirilmiştir. Bu çalışma, Almanya'da Medikinet Adult ismi ile onaylı MEDİKİNET[®] ile yürütülmüştür. Katılımcılar, günlük plasebo veya MEDİKİNET[®] dozlarına ek olarak bireysel seanslarla danışmanlık önerisi ile bilişsel davranışçı terapi veya bireysel klinik tedavi almışlardır. Çalışma 52 hafta boyunca yürütülmüştür.

Çalışmanın primer sonucu DEHB semptomlarında azalmadır, 12 haftalık tedavi sonunda, CAARS-O:L skorunun baz alınan noktadan düşüşü ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, MEDİKİNET[®] ile grup terapisi veya klinik tedavi kombinasyonu, DEHB semptomlarının iyileştirilmesi konusunda, plasebo ile yapılan kombinasyona göre daha üstündür. MEDİKİNET[®] ile tedavisi sırasında ($n=210$; ortalama ayarlı DEHB indeks skoru, 16.2; ES = -0.81), plaseboya kıyasla ($N=209$; ortalama ayarlı DEHB indeks skoru, 17.9; ES = -0.50) DEHB semptomları önemli derecede iyileşmiştir. Farklılık istatistiksel olarak önemlidir (MEDİKİNET[®] ve plasebo DEHB indeks skor değerleri arasındaki farklılık -1,7; %97,5 Güven aralığı (GA), -3,0 ile -0,4; %95 Güven aralığı (GA), -2,8 ile -0,6; $P= .003$).

MEDİKİNET[®] ile tedavi edilen 179 hastanın ortalama günlük dozu 48,8 (20,2) mg'dır. COMPAS çalışması kontrollü koşullar altında psikolojik müdahaleler ile MEDİKİNET[®] kombinasyonunun plaseboya kıyasla yetişkinlerde daha üstün bir tedavi (52 hafta süresince) sunduğu sonucunu ortaya koymuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

MEDİKİNET[®] aktif bileşenin iki fazını gösteren plazma profili vardır: Metilfenidat hidroklorür hızlı salım tablete benzer şekilde keskin başlangıçlı yukarı doğru yükselen profil ve bundan yaklaşık üç saat sonra ikinci bir yükselen kısım ve bunu takiben kademeli olarak azalan kısım bulunmaktadır.

Yetişkinler tarafından kahvaltıdan sonra alındığında, sert kapsülün hızlı salımlı bölümü hızla çözünür ve başlangıç yüksek plazma konsantrasyonu oluşur. Mideden geçip ince bağırsağa ulaştıktan sonra yavaş salımlı bölüm metilfenidat hidroklorürü serbestler. Sonuçta yüksek plazma konsantrasyonun %75'nin altına inmeyen, 3-4 saat süreli plato safhası görülür. Günde tek olarak uygulanan metilfenidat hidroklorürün absorbe olan miktarı, günde iki kez alınan klasik, hızlı salımlı formülasyonlar ile karşılaştırılabilir değerdedir.

MEDİKİNET[®] hızlı başlangıç hareketi ve uzatılmış süreli plazma fazının geliştirilmesi avantajlarını birleştirir.

Kahvaltıdan sonra tek doz halinde alınan MEDİKİNET® 20 mg'dan sonra ölçülen farmakokinetik parametreler aşağıda verilmiştir:

$C_{maks} = 6,4$ ng/ml, $t_{maks} = 2,75$ saat, $EAA_{inf} = 48,9$ ng.saat.ml⁻¹ ve $t_{1/2} = 3,2$ saat
Plazma konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA) ve pik plazma konsantrasyonu dozla orantılıdır.

Yiyecek etkisi:

Yüksek yağ içerikli yiyeceklerle birlikte sindirilmesi halinde absorpsiyonda (t_{maks}) yaklaşık 1,5 saat gecikme görülür. Normal veya yüksek kalorili kahvaltı ile birlikte alınan MEDİKİNET® biyoyararlanımında fark görülmez. Plazma eğrileri absorpsiyon hızı ve miktarı açısından benzerlik gösterir.

MEDİKİNET®'in kahvaltıyla veya kahvaltıdan sonra alınması gerekir. Yiyecek alımı etkisini gösterir ve absorpsiyon miktarını anlamlı ve ilintili biçimde geciktirir. Bu, ilacın yiyeceklerle birlikte alınmasını haklı kılar. Yiyecek türüyle ilgili bir öneri yoktur. Aç karnına alımı yükleme doza sebep olabilir.

Serpiştirme şeklinde uygulama:

MEDİKİNET® kapsülün serpiştirilen içeriğinin C_{maks} , t_{maks} ve EAA değerleri bütün halindeki kapsülün değerleriyle benzerdir (biyodeşdeğer). Bu yüzden MEDİKİNET® ya bütün bir kapsül olarak ya da kapsül açılıp içerik çiğnenmeden bir yemek kaşığı elma püresi veya yoğurdun üzerine serpiştirilerek hemen tüketilir.

Yaş:

6 yaşından küçük çocuklarda MEDİKİNET®'in farmakokinetiğine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

Sistemik yararlanım:

Kapsamlı ilk geçiş metabolizmasına sahip olması yüzünden sistemik mevcudiyeti alınan dozun yaklaşık %30'una (%11-%51) denk gelir.

Dağılım:

Metilfenidat ve metabolitleri kanda, %57 oranında plazmada ve %43 oranında da eritrositlerde dağılır. Metilfenidat düşük oranda plazma proteinlerine bağlanır (%10 - %33). İntravenöz tek dozdan sonra dağılım hacmi 2,2 l/kg (d-metilfenidat için (2,65±1,1 l/kg ve l-metilfenidat için 1,8 ± 0,9 l/kg).

Biyotransformasyon:

Metilfenidat insanlarda temel olarak fenil-piperidene (PPAA) esterifikasyonla metabolize edilir ve bunun farmakolojik aktivitesi neredeyse yoktur. Yetişkinlerdeki metabolizma çocuklardakine benzerdir.

Eliminasyon:

Metilfenidat plazmadan yaklaşık 2 saat yarılanma ömrü ile elimine edilir. Tek doz intravenöz uygulamadan sonra ortalama klerens 0,565 l/saat/kg'dır (d-metilfenidat için 0,4 ±0,12 l/saat/kg ve l-metilfenidat için 0,73 ± 0,28 l/saat /kg). Oral uygulamadan sonra dozun yaklaşık %78-%97'si 48 – 96 saatte idrardan ve %1-3'lük kısmı da metabolitleri halinde feçesten elimine edilir. Değişmemiş, çok az bir miktarda (<%1) metilfenidat idrarda bulunur. İntravenöz dozun büyük bir kısmı (%89) 16 saat içinde, olasılıkla pH değerine bakılmaksızın ritalinik asit olarak idrardan atılır.

Açıkça hiperkinetik bozukluklu/DEHB'li çocuklarda ve sağlıklı yetişkin test deneklerinde metilfenidatın farmakokinetikleri fark göstermez.

6 yaşın altındaki çocuklarda ve 65 yaşın üstündeki yaşlılarda metilfenidatın farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır.

Renal fonksiyon bozukluğunda, ritalinik asidin renal eliminasyonu azalabilir. İdrardan atılan dozun büyük bir kısmı 2-fenil-3 piperidin asetik asittir (PPAA, %60-86).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

MEDİKİNET® ile yapılmış çalışmalar MEDİKİNET® 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg ve 40 mg arasında doz linearitesi olduğunu kanıtlamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Metilfenidatın farmakokinetik profili, hiperaktif çocuklarda ve sağlıklı yetişkin gönüllülerde farklı değildir.

Normal renal fonksiyonlu hastalardan elde edilen eliminasyon verileri, değişmeyen metilfenidatın renal fonksiyon bozukluğu durumunda renal eliminasyonunun çok az miktarda azalacağını düşündürmüştür. Ancak, PPAA'nın renal atılımı azalabilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

Sıçan ve farelerde görülen bir ömür boyu karsinojenisite çalışmalarında artan sayıda malign karaciğer tümörleri sadece erkek farelerde görülmüştür. Bu bulgunun insanlar için anlamı bilinmemektedir.

Metilfenidat hidroklorür çoklu uygulanan düşük dozda üreme performansını ve doğurganlığı etkilemez.

Gebelik-embriyonal/fetal gelişim

Metilfenidat sıçan ve tavşanlarda teratojenik olarak değerlendirilmemiştir. Sıçanlarda maternal toksik dozlarda, fetal (örn. yavruların tamamının kaybı) ve maternal toksisiteye rastlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Bir kapsülde bulunan yardımcı maddeler:

Sükroz

Mısır nişastası

Metakrilik asit-etilakrilat kopolimer (1:1) % 30 dağılım

Trietil sitrat

Talk

Poli (vinil alkol)

Makrogol 3350

Polisorbat 80

Sodyum hidroksit (E 524)

Sodyum lauril sülfat

Simetikon emülsiyonu %30

Silika kolloidal anhidroz

Metil selüloz

Sorbik asit

İndigo karmin, Aluminyum tuzu

Kapsül kılıfı içeriği:

Jelatin (sığır jelatini)

Titanyum dioksit

Sodyum lauril sülfat

Eritrosin

Siyah demir oksit
İndigo karmin
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında oda sıcaklığında saklarız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklarız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda PVC/PVDC/Al blisterlere yerleştirilmiş 30, 50, 90, 120 değiştirilmiş salımlı sert kapsül bulunur.

Her bir ambalaj şekli piyasada bulunmayabilir.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Tel: 216 612 9191

Faks: 216 612 9192

8. RUHSAT NUMARASI

136/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ