

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 18/11/2013

19/0019 / TM / 80

LABEL

Artwork of primary packaging of Concerta 27 mg:

CONCERTA™
27 mg

30 comprimés à effet prolongé
extended release tablets
comprimidos de liberación
prolongada

Chaque comprimé contient 27 mg
de chlorhydrate de méthylphénidate
Each tablet contains 27 mg
methylphenidate hydrochloride
Cada comprimido contiene 27 mg
de clorhidrato de metilfenidato

JANSSEN-CILAG

Manufactured by: Janssen-Cilag Manufacturing,
L.L.C., Gurabo

102203001

© J-C-2008
Batch no.:
Mfg. date:
Expiry:

hsh

**VĂN PHÒNG
DƯỢC
TÂY THÀNH PHỐ
HANOI**

CONCERTA 27 mg
Mỗi viên chứa 27 mg methylphenidate hydrochloride.
Chứa chứa 30 viên nén phóng thích kéo dài.
Số lượng 30 viên nén phóng thích kéo dài.
Số lượng 30 viên nén phóng thích kéo dài.
Mannery Ward, Gurabo, Puerto Rico 00773
Được phát bởi: Janssen Packaging Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, Mỹ
Được phát bởi: Janssen Orlino LLC, State Road 803, NM 01, Mannery Ward, Gurabo,
PR 00773, Puerto Rico
Dược: Công ty dược phẩm Dược Liệu TWG - TP Hồ Chí Minh
Số 16 SX, NSK, 140 ven Bạch Mã, Mỹ Sơn, Epcor, tên bao bì
Số 16 SX, NSK, 140 ven Bạch Mã, Mỹ Sơn, Epcor, tên bao bì
Ngày hết hạn là ngày đầu tiên của tháng kế tiếp
Số 16 SX, NSK, 140 ven Bạch Mã, Mỹ Sơn, Epcor, tên bao bì
Còn nhiều tin khác ở cuối sản phẩm và hướng dẫn sử dụng kèm theo

prescription. Keep out of the reach of children.
Store at 25°C. Keep the container tightly closed.
Instrucciones de uso: Uso oral. Lea el prospecto adjunto.
Venta en farmacias bajo receta. Mantener fuera del
alcance de los niños. Conservar a 25°C. Mantener el
envase perfectamente cerrado.



ĐẠNG BÀO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén phóng thích kéo dài, ngày uống 1 lần chứa 18 mg, 27 mg, 36 mg, hoặc 54 mg methylphenidate hydrochloride.

Viên nén phóng thích kéo dài - dùng đường uống:

- 18 mg: Viên hình nhộng màu vàng, một mặt có in chữ “alza 18” màu đen.
- 27 mg: Viên hình nhộng màu xám, một mặt có in chữ “alza 27” màu đen.
- 36 mg: Viên hình nhộng màu trắng, một mặt có in chữ “alza 36” màu đen.
- 54 mg: Viên hình nhộng màu nâu đỏ, một mặt có in chữ “alza 54” màu đen.

Tá dược: xem Danh sách tá dược

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

CONCERTA được chỉ định cho điều trị Rối Loạn Tăng Động Giảm Chú Ý (ADHD).

Hiệu quả của CONCERTA trong điều trị ADHD đã được xác lập trong những nghiên cứu có đối chứng trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi và trên người lớn từ 18 đến 65 được chẩn đoán là ADHD theo DSM-IV.

CONCERTA phải được sử dụng như là một phần của một chương trình điều trị toàn diện, một liệu pháp điều trị đơn lẻ đã được chứng minh là thiếu hiệu quả. Một chương trình điều trị toàn diện ADHD có thể bao gồm những liệu pháp khác (tâm lý, giáo dục, xã hội) cho những bệnh nhân có rối loạn này. Chẩn đoán phải dựa vào những tiêu chuẩn của DSM-IV hoặc những hướng dẫn của ICD-10 và phải dựa trên tiền sử và đánh giá toàn diện bệnh nhân.

Điều trị CONCERTA không chỉ định cho tất cả các bệnh nhân ADHD và quyết định dùng thuốc phải dựa vào đánh giá bệnh nhân rất kỹ lưỡng về mức độ nặng của các triệu chứng. Thuốc kích thần không được sử dụng trên những bệnh nhân có triệu chứng thứ phát với yếu tố môi trường và/hoặc những rối loạn tâm thần tiên phát, bao gồm cả loạn thần. Thay thế bằng liệu pháp giáo dục thích hợp là cần thiết, và can thiệp tâm lý thường hữu ích.

Nguyên nhân đặc hiệu của hội chứng này chưa được biết, và không có test chẩn đoán đơn thuần. Chẩn đoán đầy đủ đòi hỏi sử dụng những nguồn lực Y học, tâm lý học đặc thù, giáo dục, và xã hội. Kỹ năng học hỏi có thể bị suy giảm hoặc không.

Liều lượng và cách dùng

Thông tin liều dùng chung

Nên uống CONCERTA ngày một lần vào buổi sáng có ăn sáng hoặc không. CONCERTA phải được nuốt nguyên viên thuốc với 1 cốc nước, và không được nhai, chia nhỏ hoặc nghiền nhỏ (xem mục *Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*).

Bệnh nhân mới dùng Methylphenidate:

Liều khởi đầu khuyến cáo của CONCERTA cho bệnh nhân hiện tại không dùng methylphenidate hoặc các thuốc kích thần khác không phải methylphenidate là 18 mg ngày 1 lần cho trẻ em và thanh thiếu niên và 18 hoặc 36 mg ngày 1 lần cho người lớn (xem Bảng 1).

BẢNG 1. Các liều khởi đầu và khoảng liều đề nghị của CONCERTA®

Độ tuổi bệnh nhân	Liều khởi đầu đề nghị	Khoảng liều
Trẻ từ 6-12 tuổi	18 mg/ngày	18 mg - 54 mg/ngày
Thiếu niên từ 13-17 tuổi	18 mg/ngày	18 mg - 72 mg/ngày nhưng không quá 2 mg/kg/ngày
Người lớn từ 18-65 tuổi	18 hoặc 36 mg/ngày	18 mg - 72 mg/ngày

Bệnh nhân hiện tại đang dùng Methylphenidate:

Liều cho bệnh nhân hiện tại đang dùng methylphenidate ngày 2 hoặc 3 lần với liều từ 10 đến 60mg/ngày được khuyến cáo theo Bảng 2 . Các khuyến nghị liều được dựa trên phác đồ điều trị hiện tại và đánh giá lâm sàng. Liều chuyển đổi không vượt quá 72 mg mỗi ngày.

Bảng 2: Liều chuyển đổi khuyến nghị từ các Methylphenidate khác sang CONCERTA

Liều Methylphenidate đang dùng hàng ngày	Khởi liều CONCERTA khuyến cáo
5 mg Methylphenidate ngày 2 hoặc 3 lần	18 mg mỗi sáng
10 mg Methylphenidate ngày 2 hoặc 3 lần	36 mg mỗi sáng
15 mg Methylphenidate ngày 2 hoặc 3 lần	54 mg mỗi sáng
20 mg Methylphenidate ngày 2 hoặc 3 lần	72 mg mỗi sáng

Các phác đồ methylphenidate khác: Phải đánh giá lại trên lâm sàng khi lựa chọn liều bắt đầu.

Chỉnh liều:

Liều dùng có thể tăng thêm 18mg trong khoảng mỗi tuần cho những bệnh nhân không đạt được đáp ứng tối ưu ở mức liều thấp hơn. Liều hàng ngày trên 54mg ở trẻ em, 72 mg ở thanh thiếu niên chưa được nghiên cứu và không được khuyến cáo. Ở người lớn, liều hàng ngày trên 72mg không được đề nghị.

Có sẵn viên thuốc có hàm lượng 27mg trong trường hợp bác sĩ muốn kê toa liều giữa 18 mg và 36 mg.

Điều trị duy trì/kéo dài:

Không thấy có bằng chứng từ những nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát về việc chỉ định bệnh nhân mắc ADHD nên điều trị CONCERTA® trong bao lâu. Tuy nhiên một cách tổng quát, người ta thống nhất rằng điều trị ADHD bằng thuốc có thể cần phải kéo dài.

Hiệu quả của CONCERTA khi sử dụng lâu dài, ví dụ hơn 7 tuần chưa được đánh giá một cách có hệ thống trong các nghiên cứu có kiểm chứng. Những thầy thuốc dùng CONCERTA kéo dài cho bệnh nhân ADHD phải định kỳ đánh giá lại lợi ích lâu dài của thuốc trên từng bệnh nhân cụ thể bằng cách thử ngưng thuốc để đánh giá chức năng của bệnh nhân khi không có thuốc. Việc cải thiện có thể được duy trì khi ngừng thuốc tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Giảm liều và ngừng thuốc:

Nếu có triệu chứng đối ngược hoặc tác dụng ngoại ý xảy ra, nên giảm liều, hoặc, nếu cần thiết, phải ngừng thuốc.

Nếu không quan sát thấy cải thiện nào sau khi đã điều chỉnh liều thích hợp qua một tháng, thì phải ngưng thuốc.

Chống chỉ định

CONCERTA chống chỉ định cho những trường hợp sau:

- Những bệnh nhân có lo âu, căng thẳng, bối rối rõ rệt, vì thuốc có thể làm nặng thêm những triệu chứng này;
- Những bệnh nhân được biết quá mẫn với methylphenidate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc;
- Những bệnh nhân bị tăng nhãn áp;
- Những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc chẩn đoán có hội chứng Tourette;
- Đang điều trị thuốc ức chế monoamine oxide (MAO), và trong vòng ít nhất 14 ngày ngừng thuốc ức chế MAO (có thể tăng nhạy cảm thuốc) (xem mục Tương tác).

Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

• Các biến cố tim mạch nghiêm trọng

Từ vong đột ngột và các bất thường cấu trúc tim hiện diện từ trước hoặc các vấn đề nghiêm trọng về tim khác.

Trẻ em và thiếu niên

Từ vong đột ngột được báo cáo ở trẻ em và thiếu niên bị bất thường cấu trúc tim hoặc các vấn đề nghiêm trọng về tim khác có điều trị với thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương ở liều thông thường. Mặc dù một số bất thường nghiêm trọng về tim đơn lẻ có thể làm tăng nguy cơ đột tử, nhưng nhìn chung không nên sử dụng các thuốc kích thích ở trẻ hoặc thiếu niên bị bất thường cấu trúc tim, có bệnh cơ tim, bất thường nhịp tim nghiêm trọng, hoặc các vấn đề nghiêm trọng về tim khác vì có thể làm tăng nguy cơ thương tổn hệ thần kinh giao cảm của thuốc kích thích.

Người lớn

Đột tử, đột quy và nhồi máu cơ tim được báo cáo ở những bệnh nhân người lớn dùng các thuốc kích thích ở liều bình thường để điều trị ADHD. Mặc dù vẫn chưa rõ vai trò của thuốc kích thích đối với những trường hợp này, nhưng bệnh nhân người lớn cho thấy dễ bị bất thường cấu trúc tim, bệnh cơ tim, rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, bệnh động mạch vành hoặc các vấn đề nghiêm trọng về tim khác, hơn là trẻ em. Nói chung không nên điều trị thuốc kích thích cho những bệnh nhân người lớn bị các bất thường này.

Tăng huyết áp và các tình trạng tim mạch khác

Thuốc kích thích làm tăng khiêm tốn huyết áp trung bình (khoảng từ 2 tới 4mmHg) và nhịp tim trung bình (khoảng 3 tới 6 lần/phút) [xem Các phản ứng bất lợi], và một số cá nhân có thể bị tăng nhiều hơn. Mặc dù trị số thay đổi trung bình đơn lẻ không gây ra hệ quả ngắn hạn, nhưng bệnh nhân vẫn cần được theo dõi kỹ về những thay đổi lớn ở nhịp tim và huyết áp. Khuyến cáo cần trọng được đưa ra khi điều trị cho những bệnh nhân có tình trạng bệnh tiềm ẩn và bệnh tiềm ẩn này có thể bị trầm trọng hơn khi tăng huyết áp hoặc nhịp tim, ví dụ như bệnh nhân đã tăng huyết áp trước đó, bị suy tim, nhồi máu cơ tim gần đây, hoặc loạn nhịp thất.

Đánh giá tình trạng tim mạch ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc kích thích

Trẻ em, thiếu niên, hoặc người lớn được cân nhắc điều trị với các thuốc kích thích phải được đánh giá tiền sử cẩn thận (bao gồm đánh giá tiền sử gia đình có người đột tử hoặc loạn nhịp thất không) và khám lâm sàng để phát hiện bệnh tim, nếu có, bệnh nhân sẽ được kiểm tra thêm về tim (ví dụ như điện tâm đồ và siêu âm tim). Những bệnh nhân khởi phát các triệu chứng như đau ngực gắng sức, ngất không nguyên nhân, hoặc các triệu chứng cho thấy có khả năng bị bệnh tim trong thời gian điều trị với thuốc kích thích phải được kiểm tra thăm khám tim ngay.

Thông tin hướng dẫn sử dụng cho bệnh nhân

CONCERTA phải được nuốt nguyên cả viên với cốc nước. Viên thuốc không được nhai, chia nhỏ hoặc nghiền. Thuốc được chứa trong một vỏ không tiêu để giải phóng thuốc với tỷ lệ có kiểm soát. Vỏ viên thuốc, cùng với lõi không tan, được đào thải ra khỏi cơ thể; bệnh nhân không nên lo lắng nếu tình cờ thấy có vật giống viên thuốc trong phân của mình.

• Các tác dụng ngoại ý về tâm thần

CONCERTA không được dùng để điều trị trầm cảm nặng và/hoặc phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng mệt mỏi thông thường.

Chứng loạn tâm thần có sẵn từ trước

Sử dụng các thuốc kích thích có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng rối loạn hành vi và rối loạn suy nghĩ ở những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần từ trước.

Chứng lưỡng cực

Cần phải có chế độ chăm sóc đặc biệt khi sử dụng các thuốc kích thích để điều trị ADHD (rối loạn tăng động giảm chú ý) ở những bệnh nhân đồng thời bị rối loạn lưỡng cực, bởi vì lo ngại khả năng gây ra cơn hỗn hợp/hung phấn ở những bệnh nhân này. Trước khi khởi trị với một thuốc kích thích, những bệnh nhân mắc triệu chứng trầm cảm đồng thời phải được

kiểm tra đầy đủ để xác định có nguy cơ rối loạn lưỡng cực hay không; các đánh giá kiểm tra này bao gồm tiền sử tâm thần được ghi nhận chi tiết, kể cả tiền sử gia đình có trường hợp tự tử, rối loạn lưỡng cực và trầm cảm hay không.

Xuất hiện các triệu chứng tâm thần hoặc hưng cảm mới

Điều trị loạn thần hoặc những triệu chứng hưng cảm mới xuất hiện, ví dụ như ảo giác, hoang tưởng, hoặc hưng cảm ở những bệnh nhân trước đó không có tiền sử bệnh tâm thần hoặc hưng cảm, những triệu chứng này có thể do sử dụng các thuốc kích thích ở liều thông thường gây ra. Nếu những triệu chứng như vậy xảy ra, phải xem xét có thể có vai trò nhân quả của thuốc kích thích và có thể ngừng điều trị. Trong kết quả phân tích nhiều nghiên cứu đối chứng giả dược, ngắn hạn, những triệu chứng này xảy ra với tỉ lệ khoảng 0.1% ở nhóm bệnh nhân điều trị thuốc kích thích so với tỉ lệ 0 ở nhóm giả dược (4 trong số 3482 bệnh nhân dùng methylphenidate hoặc amphetamine trong vài tuần ở liều thông thường bị biến cố này).

Hành vi gây hấn

Thái độ gây hấn hoặc chống đối thường gặp ở những bệnh nhân mắc ADHD, và đã được báo cáo trong những nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sử dụng hậu mãi cho một số thuốc điều trị ADHD. Mặc dù không có bằng chứng có hệ thống nào về việc thuốc kích thích là nguyên nhân gây thái độ gây hấn hoặc chống đối, nhưng những bệnh nhân bắt đầu điều trị ADHD phải theo dõi sự xuất hiện hoặc nặng lên của hành vi gây hấn hoặc chống đối.

• Động kinh

Có bằng chứng lâm sàng cho thấy các thuốc kích thích có thể làm giảm ngưỡng co giật ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh, ở những bệnh nhân có bất thường điện não đồ mà không có co giật, và rất hiếm ở những bệnh nhân không có tiền sử co giật và bất thường điện não đồ. Nếu xuất hiện cơn co giật, phải ngừng dùng thuốc.

• Ưc chế tăng trưởng lâu dài

Theo dõi cẩn thận chiều cao và cân nặng ở trẻ từ 7 tới 10 tuổi được phân ngẫu nhiên vào nhóm methylphenidate hoặc nhóm không điều trị trong 14 tháng, cũng như ở những nhóm nhỏ trên thực tế trẻ mới điều trị methylphenidate và không điều trị thuốc trong 36 tháng (từ 10 tới 13 tuổi), cho thấy những trẻ điều trị đều (ví dụ 7 ngày một tuần trong vòng một năm) có tốc độ tăng trưởng chậm tạm thời (trung bình giảm khoảng 2cm chiều cao và 2.7kg cân nặng trong 3 năm), không thấy có bằng chứng phục hồi tăng trưởng trong giai đoạn phát triển này. Các số liệu công bố không có đủ để xác định liệu dùng dài hạn amphetamines có thể gây ức chế tăng trưởng tương tự hay không; tuy nhiên người ta dự đoán rằng chúng cũng có tác dụng này. Do đó phải theo dõi khả năng tăng trưởng khi điều trị với các thuốc kích thích, và phải ngưng điều trị nếu bệnh nhân không phát triển hoặc có được cân nặng hay chiều cao như mong muốn.

• Rối loạn thị trường

Khó điều tiết và nhìn mờ đã được báo cáo khi điều trị với các thuốc kích thích.

- **Nguy cơ tắc nghẽn đường tiêu hóa**

Vì viên thuốc CONCERTA® không bị biến dạng và không thay đổi hình dạng đáng kể trong đường tiêu hóa, CONCERTA® không nên dùng cho bệnh nhân bị hẹp dạ dày ruột nặng trước đó (do bệnh lý hoặc do quá trình chẩn đoán và điều trị, ví dụ như rối loạn nhu động thực quản, bệnh viêm ruột non, hội chứng “ruột ngắn” do dính hoặc giảm thời gian di chuyển, tiền sử viêm phúc mạc, bệnh xơ nang, giả tắc nghẽn đường ruột mãn tính, hoặc túi thừa Meckel). Rất hiếm báo cáo về hội chứng tắc nghẽn ở bệnh nhân có chít hẹp liên quan tiêu hóa thuốc ở dạng không biến dạng giải phóng có kiểm soát. Do thiết kế viên thuốc giải phóng có kiểm soát, CONCERTA® chỉ sử dụng cho bệnh nhân có thể nuốt cả viên thuốc.

- **Theo dõi huyết động**

Nên làm định kỳ công thức máu, đếm tế bào máu từng dòng, số lượng tiểu cầu khi điều trị trong thời gian dài.

- **Quản thẻ dân số đặc biệt**

Trẻ em:

Sử dụng CONCERTA cho bệnh nhân dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu. CONCERTA không được sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Người già:

Sử dụng CONCERTA cho bệnh nhân trên 65 tuổi chưa được nghiên cứu.

- **Tic lời nói và vận động**

Các thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương, bao gồm methylphenidate, có liên quan tới khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm tic lời nói và vận động. Do đó, cần phải đánh giá lâm sàng về tic cho bệnh nhân trước khi điều trị thuốc kích thích. Cần phải đánh giá tiền sử gia đình.

- **Lạm dụng và phụ thuộc thuốc**

Cần trọng khi kê toa CONCERTA cho những bệnh nhân có tiền sử phụ thuộc thuốc hoặc nghiện rượu. Lạm dụng mãn tính có thể đưa tới sự giảm đáp ứng và phụ thuộc tâm lý rõ rệt với các mức độ hành vi bất thường khác nhau. Con tâm thần thật sự có thể xảy ra đặc biệt khi bệnh nhân lạm dụng thuốc bằng đường tiêm. Cần phải theo dõi sát sao khi ngưng thuốc vì lạm dụng, bởi vì có thể xảy ra trầm cảm nặng. Ngưng thuốc sau thời gian điều trị mãn tính có thể gây bộc lộ những triệu chứng của một rối loạn tiềm ẩn cần phải theo dõi.

Tương tác

CONCERTA không được dùng cho những bệnh nhân đang điều trị (hiện tại hoặc trong vòng 2 tuần) với những thuốc ức chế MAO (xem mục Chống chỉ định).

Vì có thể làm tăng huyết áp, CONCERTA phải thận trọng khi dùng cùng với các thuốc gây tăng huyết áp.

Những nghiên cứu dược học trên người chỉ ra rằng methylphenidate có thể ức chế chuyển hóa của thuốc chống đông coumarin, thuốc chống co giật (ví dụ, Phenobarbital, phenytoin, primidone) và một số thuốc chống trầm cảm (thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng và ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc). Có thể cần giảm liều các thuốc này khi dùng cùng với methylphenidate. Có thể phải điều chỉnh liều và theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương

(hoặc, trong trường hợp sử dụng coumarin phải theo dõi thời gian đông máu), khi bắt đầu dùng cùng hoặc ngừng dùng cùng methylphenidate.

Phụ nữ có thai, đang cho con bú, và trong độ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ có thai

Methylphenidate cho thấy có tác dụng gây quái thai ở thỏ khi dùng liều 200mg/kg/ngày, cao hơn khoảng 100 lần và 40 lần liều tối đa khuyến cáo cho người tính bằng mg/kg và mg/m² tương ứng.

Một nghiên cứu sinh sản ở chuột cho thấy không có bằng chứng gây hại cho thai với liều lên tới 30mg/kg/ngày, gấp khoảng 15 lần và 3 lần liều khuyến cáo tối đa của CONCERTA® cho người tính bằng mg/kg và mg/m² tương ứng. Hàm lượng huyết thanh tiếp xúc với methylphenidate và chất chuyển hóa chính PPAA của nó ở chuột mang thai từ 1 – 2 lần giá trị quan sát được ở những nghiên cứu trên người tình nguyện và bệnh nhân với liều khuyến cáo CONCERTA® tối đa dựa vào AUC (diện tích dưới đường cong).

Độ an toàn của methylphenidate sử dụng cho người trong thời kỳ mang thai chưa được xác lập. Không có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt cho bệnh nhân mang thai. CONCERTA chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích cao hơn nguy cơ cho bào thai.

Phụ nữ đang cho con bú

Không biết methylphenidate có bài tiết qua sữa người hay không. Do rất nhiều thuốc được bài tiết qua sữa người, phải thận trọng khi dùng CONCERTA cho phụ nữ đang cho con bú.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Chưa rõ ảnh hưởng của CONCERTA® lên sự sinh đẻ của người.

Tác động trên khả năng vận hành máy móc và lái xe

Thuốc kích thần có thể làm giảm khả năng vận hành máy móc và phương tiện. Bệnh nhân phải thận trọng tới khi có lý do nhất định rằng CONCERTA không ảnh hưởng nhiều đến khả năng của họ với những công việc được bố trí.

Phản ứng bất lợi

Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng

Dữ liệu mù đôi – những phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất ≥1%

Những phản ứng bất lợi trong bảng Những phản ứng bất lợi ở nghiên cứu mù đôi trên trẻ em và người lớn có thể liên quan đến cả hai nhóm đối tượng này.

Bệnh nhi:

An toàn của CONCERTA đã được đánh giá trên 639 bệnh nhân ADHD trong 4 nghiên cứu lâm sàng mù đôi có kiểm chứng với giả dược. Thông tin trong phần này lấy từ dữ liệu tổng hợp.

Những phản ứng bất lợi (ADRs) được báo cáo ≥1% trên trẻ em và vị thành niên được điều trị CONCERTA trong những nghiên cứu này được đưa ra ở Bảng 1.

Bảng 1. Những phản ứng bất lợi $\geq 1\%$ của bệnh nhân trẻ em và vị thành niên điều trị CONCERTA trong 4 nghiên cứu mù đôi có kiểm chứng giả dược

Cơ quan/Hệ thống Phản ứng bất lợi	CONCERTA (n=321) %	Giả dược (n=318) %
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng		
Viêm mũi họng	2,8	2,2
Rối loạn Tâm thần		
Mất ngủ*	2,8	0,3
Rối loạn hệ thống Thần kinh		
Chóng mặt	1,9	0
Rối loạn ngực, trung thất và hô hấp		
Ho	1,9	0,9
Đau miệng - hầu	1,2	0,9
Rối loạn Dạ dày- Ruột		
Đau bụng trên	6,2	3,8
Nôn	2,8	1,6
Những rối loạn chung		
Sốt	2,2	0,9

*Thuật ngữ mất ngủ bao gồm mất ngủ tiên phát (CONCERTA = 0.6%) và mất ngủ (CONCERTA = 2.2%)

Những phản ứng bất lợi chủ yếu có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân người lớn:

Tính an toàn của CONCERTA được đánh giá trên 905 người lớn bị ADHD tham gia trong 3 nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược. Thông tin ở phần này lấy từ dữ liệu tổng hợp.

Phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất $\geq 1\%$ trên những bệnh nhân người lớn điều trị bằng CONCERTA trong những nghiên cứu này được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2. Phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất $\geq 1\%$ trên những bệnh nhân người lớn điều trị bằng CONCERTA trong 3 nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược

Cơ quan/hệ thống Phản ứng bất lợi	CONCERTA (n=596) %	Giả dược (n=309) %
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên	1,7	1,0
Viêm xoang	1,3	1,0
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		
Giảm ngon miệng	24,8	6,1
Chán ăn	4,2	1,3
Rối loạn tâm thần		
Mất ngủ	13,3	7,8
Lo lắng	8,4	2,9
Mất ngủ tiên phát	5,7	2,6
Tinh thần suy sụp	4,4	2,6
Bồn chồn	4,0	0
Kích động	3,2	0,6

Căng thẳng	2.3	0.6
Nghiến răng lúc ngủ	1.5	0.6
Trầm cảm	1.5	0.6
Tính khí thất thường	1.3	0.6
Giảm ham muốn tình dục	1.3	0.6
Cơn hoảng loạn	1.3	0.3
Căng thẳng	1.3	0.3
Hung hăng	1.2	0.6
Trạng thái lú lẫn	1.0	0.3
Rối loạn hệ thần kinh		
Đau đầu	24.2	18.8
Choáng váng	7.4	5.5
Run	3.4	0.6
Dị cảm	1.2	0
Nhức đầu căng thẳng	1.0	0.3
Rối loạn thị giác		
Rối loạn điều tiết	1.3	0
Nhìn mờ	1.3	1.0
Rối loạn tai và tai trong		
Chóng mặt	2.0	0.3
Rối loạn tim		
Nhịp tim nhanh	6.0	0
Đánh trống ngực	4.5	0.6
Rối loạn mạch		
Tăng huyết áp	2.2	1.6
Chứng bốc hỏa	1.3	0.6
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		
Đau miệng – hầu	1.5	1.3
Ho	1.2	1.0
Khó thở	1.2	0.6
Rối loạn dạ dày – ruột		
Khô miệng	15.1	3.6
Buồn nôn	14.3	4.9
Khó tiêu	2.0	1.9
Nôn	1.8	0.6
Táo bón	1.5	0.6
Rối loạn da và mô dưới da		
Tăng tiết mồ hôi	5.7	1.3
Rối cơ xương và mô liên kết		
Căng cơ	1.3	0
Cơ cơ	1.0	0.3
Rối loạn hệ sinh sản và vú		
Rối loạn cương	1.0	0.3
Rối loạn chung		
Cáu kính	5.2	2.9
Mệt mỏi	4.7	4.2
Khát nước	1.8	0.6
Suy nhược	1.2	0
Cận lâm sàng		
Giảm cân	8.7	3.6
Tăng nhịp tim	3.0	1.9
Tăng huyết áp	2.5	1.9

Handwritten signature

Những phản ứng bất lợi chủ yếu có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Dữ liệu trong nghiên cứu mở - Những phản ứng bất lợi được báo cáo có tần xuất ≥1%

Độ an toàn của CONCERTA đã được đánh giá trên 3782 bệnh nhân nhi và người lớn bị ADHD tham gia 12 nghiên cứu lâm sàng mở. Thông tin trong phần này lấy từ dữ liệu tổng hợp.

Những phản ứng bất lợi (ADRs) của CONCERTA được báo cáo ≥1% trên những bệnh nhân trong những nghiên cứu này không được liệt kê trong bảng 1 và Bảng 2 được đưa ra trong bảng 3.

Handwritten signature

Bảng 3. Những phản ứng bất lợi của CONCERTA được báo cáo ≥1% trên bệnh nhân trong 12 nghiên cứu lâm sàng mở.

Cơ quan/Hệ thống Phản ứng bất lợi	CONCERTA (n=3782) %
Rối loạn tâm thần	
Chứng máy cơ	2,0
Tâm trạng thất thường	1,1
Rối loạn hệ Thần kinh	
Buồn ngủ	1,0
Rối loạn Dạ dày – Ruột	
Tiêu chảy	2,4
Khó chịu ở bụng	1,3
Đau bụng	1,2
Rối loạn mô dưới da và da	
Phát ban	1,3
Những rối loạn chung	
Dễ kích thích	1,4

Những phản ứng bất lợi chủ yếu có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Dữ liệu trong nghiên cứu mở và mù đôi – Những phản ứng bất lợi được báo cáo với tần xuất < 1%

Những phản ứng bất lợi của CONCERTA trên trẻ em và người lớn xảy ra <1% trong các nghiên cứu lâm sàng mở và mù đôi được đưa ra trong bảng 4.

Bảng 4. Những phản ứng bất lợi của bệnh nhân dùng CONCERTA trên trẻ em và người lớn được báo cáo <1% hoặc trong nghiên cứu mở hoặc trong nghiên cứu mù đôi
Cơ quan/hệ thống Phản ứng bất lợi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết Giảm bạch cầu
Rối loạn tâm thần Giận dữ, rối loạn giấc ngủ, tăng cảnh giác, buồn bã, thay đổi khí sắc
Rối loạn Thần kinh Tăng vận động, Run, an dịu, hôn mê
Rối loạn thị giác Khô mắt
Rối loạn mô Dưới da và Da Ban đỏ
Cận lâm sàng Tiếng thổi ở tim

Những phản ứng bất lợi chủ yếu có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Dữ liệu sau khi đưa ra thị trường

Những phản ứng bất lợi sau được phát hiện thêm khi lưu hành thuốc CONCERTA®. Vì những phản ứng này được báo cáo tự phát từ quần thể dân số với số lượng không xác định nên không thể đánh giá một cách đáng tin cậy tần xuất của chúng.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Giảm toàn bộ tế bào máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Rối loạn tim:

Đau thắt ngực, nhịp tim chậm, ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh trên thất, ngoại tâm thu thất

Rối loạn thị giác:

Song thị, giãn đồng tử, giảm thị lực

Rối loạn chung:

Đau ngực, khó chịu ở ngực, giảm tác dụng của thuốc, sốt cao, giảm đáp ứng điều trị

Rối loạn hệ nội tiết:

Phản ứng mẫn cảm như phù mạch, phản ứng phản vệ, sưng tai, bông rộp, bong da, mày đay, bệnh ngứa NEC, nổi mẩn, phát ban, và ngoại ban NEC

Cận lâm sàng:

Tăng men alkaline phosphatase trong máu, tăng bilirubin máu, tăng men gan, giảm tiểu cầu, số lượng tế bào bạch cầu bất thường

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:

Đau khớp, đau cơ, giật cơ

Rối loạn hệ thần kinh:

Cơ giật, động kinh cơn lớn, rối loạn vận động

Rối loạn tâm thần:

Mất định hướng, ảo giác, ảo thính, ảo thị, nghiện, hưng cảm, nhiều lời

Rối loạn da và mô dưới da:

Rụng tóc, ban đỏ

Rối loạn mạch:

Hội chứng Raynaud

Quá liều

Triệu chứng và dấu hiệu

Dấu hiệu và triệu chứng của quá liều CONCERTA là do kích thích quá mức hệ thần kinh trung ương và tác động quá mức lên hệ giao cảm, có thể bao gồm: nôn, kích động, vận cơ, co giật, cơn co giật toàn thể, trạng thái lú lẫn, ảo giác (ảo thanh và/hoặc ảo thị), tăng tiết mồ hôi, đau đầu, sốt, nhịp tim nhanh, trống ngực, loạn nhịp xoang, tăng huyết áp, giãn đồng tử, khô miệng.

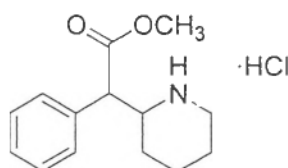
Điều trị

Điều trị bao gồm các biện pháp hỗ trợ thích hợp. Bệnh nhân phải được bảo vệ tránh tự gây tổn thương, tránh những kích thích từ bên ngoài có thể làm trầm trọng thêm những kích thích quá mức đã sẵn có. Có thể rửa dạ dày nếu được chỉ định. Trước khi rửa dạ dày, phải kiểm soát được kích động và co giật và bảo vệ đường thở. Những biện pháp khác để làm giảm độc tính ở ruột bao gồm dùng than hoạt và thuốc tẩy nhẹ. Phải chăm sóc tích cực để đảm bảo tuần hoàn và hô hấp; Nếu có sốt thì hạ sốt.

Chưa thấy hiệu quả của lọc màng bụng hoặc lọc máu ngoài cơ thể với những bệnh nhân quá liều CONCERTA.

Dạng phóng thích kéo dài của methylphenidate trong CONCERTA cần được xem xét khi điều trị bệnh nhân quá liều.

CÁC TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ



Tính chất dược lực học

Nhóm dược học điều trị: Kích thích thần kinh giao cảm trung ương,

ACT code: N06BA04

Cơ chế hoạt động:

Methylphenidate hydrochloride là 1 chất kích thích thần kinh trung ương. Cơ chế tác động trong điều trị ADHD chưa được biết. Methylphenidate được cho là ngăn cản tái hấp thu norephedrine và dopamine ở tiền synap và tăng giải phóng các monoamine này ở khoảng gian bào thần kinh. Methylphenidate là 1 hỗn hợp racemic bao gồm 2 đồng phân d- và l-. Đồng phân d- có tác dụng dược lý mạnh hơn đồng phân l-.

Tính chất dược động học

Hấp thu

Methylphenidate dễ hấp thu. Người lớn sau khi uống CONCERTA, nồng độ methylphenidate tăng nhanh đạt nồng độ đỉnh ban đầu khoảng 1 đến 2 giờ, sau đó tăng dần trong vài giờ tiếp theo. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong máu trong khoảng 6 đến 8 giờ sau đó nồng độ giảm dần. CONCERTA ngày một lần có dao động nồng độ đỉnh - đáy tối thiểu so với methylphenidate giải phóng ngay ngày 3 lần. Sinh khả dụng tương đối của CONCERTA ngày 1 lần tương đương với methylphenidate ngày 3 lần trên người lớn. Các chỉ số dược động học trung bình trên 36 người lớn sau khi uống CONCERTA 18mg ngày 1 lần và methylphenidate hydrochloride 5mg ngày 3 lần được tổng kết trong bảng 1.

Bảng 1
Chỉ số dược động học trung bình \pm SD

Chỉ số	CONCERTA (18 mg ngày 1 lần (n=36))	Methylphenidate hydrochloride (5 mg ngày 3 lần) (n=35)
C_{max} (ng/mL)	3.7 ± 1.0	4.2 ± 1.0
T_{max} (h)	6.8 ± 1.8	6.5 ± 1.8
AUC_{inf} (ng·h/mL)	41.8 ± 13.9	38.0 ± 11.0
$t_{1/2}$ (h)	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.5

Không có sự khác biệt trong dược động học của CONCERTA trong tích lũy thuốc khi uống liều đơn độc và nhắc lại ngày một lần. AUC và $t_{1/2}$ giống nhau giữa liều đầu tiên và liều nhắc lại ngày 1 lần của CONCERTA.

Tỷ lệ liều

Sau khi người lớn khỏe mạnh uống những đơn liều CONCERTA 18, 36, và 54 mg/ngày, C_{max} và $AUC_{(0-inf)}$ của d-methylphenidate tỷ lệ với liều, trong khi đó l-methylphenidate C_{max} và $AUC_{(0-inf)}$ tăng lên bất tương xứng với liều. Sau khi uống CONCERTA, nồng độ trong huyết tương của đồng phân l- xấp xỉ 1/40 nồng độ trong huyết tương của đồng phân d-.

Trên những người trưởng thành khỏe mạnh, liều đơn và liều đa của CONCERTA ngày 1 lần trong khoảng 54-144mg/ngày cho kết quả tuyến tính và tăng C_{max} và AUC_{inf} tỷ lệ với liều đối với tổng methylphenidate (MPH) và chất chuyển hóa chủ yếu, (alpha)-phenyl-piperidine acetic acid (PPAA). Liều đơn và trạng thái hằng định (ngày 4) chỉ số thanh thải và bán thải là như nhau, chỉ ra rằng không có sự phụ thuộc vào thời gian trên dược động học của methylphenidate. Tỷ lệ của chất chuyển hóa (PPAA) với thuốc mẹ là hằng định trong dài liệu 54 đến 144mg/ngày, trong cả đơn liều và đa liều.

Trong 1 nghiên cứu đa liều trên trẻ ADHD vị thành niên tuổi từ 13-16 uống CONCERTA 18 đến 72 mg/ngày, C_{max} và AUC_{TAU} trung bình của d- và tổng methylphenidate tăng tỷ lệ với liều.

Phân bố

Nồng độ methylphenidate trong huyết tương ở người lớn giảm theo hàm số mũ sau khi uống. Thời gian bán hủy của methylphenidate ở người lớn sau khi uống CONCERTA khoảng 3,5 giờ.

Chuyển hóa

Trên người, methylphenidate chuyển hóa ban đầu bằng cách khử este hóa thành (alpha)-phenyl-piperidine acetic acid (PPAA), một chất có ít hoặc không có tác dụng dược lý. Trên người lớn, chuyển hóa CONCERTA ngày 1 lần được đánh giá bằng chuyển hóa thành PPAA tương tự với methylphenidate ngày 3 lần. Chuyển hóa của CONCERTA đơn liều và liều nhắc lại là như nhau.

Thải trừ

Sau khi uống methylphenidate đánh dấu phóng xạ ở người, khoảng 90% hoạt tính phóng xạ thu lại được trong nước tiểu. Chất chuyển hóa chủ yếu trong nước tiểu là PPAA, bằng khoảng 80% liều.

Ảnh hưởng của thức ăn

Trên bệnh nhân, không có sự khác biệt kể cả về dược động học và dược lực học của CONCERTA uống sau 1 bữa ăn sáng có nhiều chất béo. Không có bằng chứng giảm liều khi có hay không có thức ăn.

Những đối tượng đặc biệt

Giới: Trên những người lớn khỏe mạnh giá trị $AUC_{(0-inf)}$ trung bình của CONCERTA là 36,7 ng·h/mL ở nam giới và 37,1 ng·h/mL ở nữ giới, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Chủng tộc: Trên những người khỏe mạnh dùng CONCERTA, $AUC_{(0-inf)}$ hằng định qua các nhóm sắc tộc; tuy nhiên cỡ mẫu có thể chưa đủ để phát hiện khác nhau về dược động học giữa các nhóm sắc tộc.

Tuổi: Dược động học của CONCERTA chưa được nghiên cứu trên trẻ em dưới 6 tuổi.

Suy thận: Chưa có kinh nghiệm sử dụng CONCERTA trên bệnh nhân suy thận. Sau khi người uống methylphenidate đánh dấu phóng xạ, methylphenidate chuyển hóa và khoảng 80% hoạt tính phóng xạ bài tiết trong nước tiểu dưới dạng PPAA. Vì độ thanh thải thận không quan trọng trong con đường thanh thải methylphenidate, do vậy suy thận ảnh hưởng rất ít lên dược động học của CONCERTA.

Suy gan: Chưa có kinh nghiệm sử dụng CONCERTA trên bệnh nhân suy gan.

DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Trong 1 nghiên cứu gây ung thư trên chuột nhắt, methylphenidate hydrochloride gây tăng ung thư biểu mô tuyến tế bào gan, và chỉ trên con đực, tăng u nguyên bào gan tại liều hàng ngày xấp xỉ 60mg/kg/ngày. Liều này cao hơn liều khuyến cáo cơ bản trên người. U nguyên bào gan là loài u ác tính hiếm gặp trên loài gặm nhấm. Không tăng tổng số các loại u gan ác tính. Chủng chuột dùng nghiên cứu nhạy cảm với sự phát triển của u gan, những kết quả có ý nghĩa này chưa được biết trên người.

Một nghiên cứu tương tự trên chuột cống với methylphenidate hydrochloride liều tới 45mg/kg/ngày không thấy có bằng chứng gây nên ung thư.

Trong 1 nghiên cứu 24 tuần trên chuột nhắt biến đổi gen chủng p53+/-, không có bằng chứng gây ung thư của methylphenidate hydrochloride với liều lên tới 74mg/kg/ngày.

Không có tác động độc tính nghiêm trọng trong 2 nghiên cứu 30 ngày trên chó riêng biệt với CONCERTA liều tới 72mg/ngày (tới 8.6mg/kg/ngày) và 144mg/ngày (tới 22mg/kg/ngày). Methylphenidate không gây đột biến gen trong phân tích in vitro đột biến

ngược Ames hoặc trong phân tích in vitro đột biến tế bào lympho chuột. Sự thay đổi nhiễm sắc tử và khác thường nhiễm sắc thể tăng lên trong thử nghiệm in vitro trên môi trường tế bào trứng của chuột Hamster Trung Quốc. Methylphenidate âm tính trong phân tích vi hạt nhân tủy xương chuột nhắt.

Những dữ liệu an toàn khác liên quan đến kê đơn đã được đưa ra trong những phần thích hợp.

THÔNG TIN CỦA THUỐC

Danh sách tá dược

Butylated hydroxytoluene, carnauba wax, cellulose acetate, hypromellose, lactose, phosphoric acid, poloxamer, polyethylene glycol, polyethylene oxides, povidone, propylene glycol, sodium chloride, stearic acid, succinic acid, synthetic iron oxides, titanium dioxide, and triacetin.

Tính tương kỵ

Không được biết.

Hạn dùng

2 năm kể từ ngày sản xuất.

Lưu ý đặc biệt trong bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ trong bao bì kín.

Hướng dẫn sử dụng:

Không có yêu cầu đặc biệt.

Bản chất và số lượng của bao bì đóng gói

Chai HDPE có chứa 30 viên nén phóng thích kéo dài.

Thuốc bán theo đơn.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất tại: **Janssen -Cilag Manufacturing L.L.C,**

Địa chỉ: State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778

Điện thoại: (787) 272 -7171; Fax: (787) 272 -7454

Đóng gói bởi: **Anderson Packaging, Inc.**

Địa chỉ: 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

Điện thoại: 815 484 8900; Fax: 815 484 8901

Xuất xưởng tại: **Janssen Ortho LLC,**

Địa chỉ: State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778

Điện thoại: (787) 272 -7171; Fax: (787) 272 -7691.