

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Concerta, 18 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Concerta, 36 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Concerta, 54 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

18 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 18 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi.  
36 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 36 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi.  
54 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 54 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi.  
INN. *Methylphenidatum*

#### Tedaolevat toimet omavad abiained:

18 mg: Üks tablett sisaldab 6,49 mg laktoosi.  
36 mg: Üks tablett sisaldab 14,44 mg laktoosi.  
54 mg: Üks tablett sisaldab 7,6 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

18 mg: kapslikujuline kollane tablett, mille ühele küljele on musta tindiga märgitud “alza 18”.  
36 mg: kapslikujuline valge tablett, mille ühele küljele on musta tindiga märgitud “alza 36”.  
54 mg: kapslikujuline pruunikaspunane tablett, mille ühele küljele on musta tindiga märgitud “alza 54”.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH)

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) ravi 6-aastastel ja vanematel lastel kompleksravi ühe osana, kui toetavad meetmed üksi on ebapiisavad. Ravi tuleb läbi viia lapseea käitumishäirete spetsialisti järelevalve all. Diagnoos peab vastama DSM-IV kriteeriumidele või RHK-10 juhendile ning tuginema patsiendi haiguskäigule ja põhjalikele uuringutele. Diagnoosi ei saa panna ainult ühe või mitme sümptomi olemasolu põhjal.

Sündroomi spetsiifiline etioloogia ei ole teada, mistõttu ei ole kasutusel ühtegi diagnostilist testi. Adekvaatse diagnoosi eelduseks on meditsiinilised, eripsühholoogia, pedagoogilised ning sotsiaalsed uuringud.

Kompleksravi hulka kuuluvad tavaliselt psühholoogilised, pedagoogilised ja sotsiaalsed meetmed ning samuti farmakoteraapia ning see on suunatud käitumishäirega lapse stabiliseerimisele. Käitumishäiret iseloomustavate sümptomite hulka võivad kuuluda krooniline lühike tähelepanuvõime, tähelepanematus, emotsionaalne ebastabiilsus, impulsiivsus, mõõdukas kuni raske hüperaktiivsus, kerged neuroloogilised nähud ja EEG (elektroentsefalogrammi) häired. Õppimine võib, kuid ei pruugi olla kahjustatud.

Metüülfenidaatravi ei ole näidustatud kõigile ATH-ga lastele ning otsus seda ravimit kasutada peab põhinema lapsel esinevate sümptomite raskusastme ja kestuse põhjalikul analüüsil, arvestades sealjuures lapse vanust.

Esmatähtis on asjakohane õppekeskkond ning tavaliselt on vaja ka psühhosotsiaalset tuge. Kui toetavad meetmed üksi on ebapiisavad, peab stimulandi määramise otsus lähtuma lapsel esinevate sümptomite raskusastme rangest hindamisest. Metüülfenidaati tuleb alati kasutada vastavalt ametlikule näidustusele ja vastavalt määramis-/diagnostilistele juhistele.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### **Ravi tuleb alustada lapse- ja/või noorukiea käitumishäirete spetsialisti järelevalve all.**

Concerta tuleb vedeliku abil tervena alla neelata ning seda ei tohi närida, poolitada ega purustada (vt lõik 4.4).

Concerta't võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Concerta't manustatakse üks kord ööpäevas hommikul.

#### Ravieelne hindamine

Enne ravi määramist on vajalik läbi viia patsiendi kardiovaskulaarsete näitajate (sh vererõhu ja südame löögisageduse) esialgne hindamine. Üldises terviseloos tuleb ära tuua samaaegselt kasutatavad ravimid, praegu ja varem esinenud kaasuvad haigused ja psühhiaatrilised häired või sümptomid, kardiaalne/teadmata põhjusel äkksurm perekonnaanamneesis ja ravieelne pikkus ja kehakaal kasvukõveral (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Ravi ajal toimuv jälgimine

Pidevalt tuleb jälgida kasvu ning psühhiaatrilist ja kardiovaskulaarset seisundit (vt ka lõik 4.4).

- Vererõhk ja südame löögisagedus tuleb märkida pertsentiilide tabelisse iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel;
- Pikkust, kehakaalu ja söögiisu tuleb kontrollida vähemalt iga 6 kuu järel ja pidada ka kasvutabelit;
- *De novo* tekkinud või olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemist tuleb jälgida iga kord annuse kohandamisel ning seejärel vähemalt iga 6 kuu järel ja igal visiidil.

Patsiente tuleb jälgida metüülfenidaadi kasutamise muutuste, väärkasutamise või kuritarvitamise riski suhtes.

#### Annuse tiitrimine

Concerta-ravi alustamisel on oluline annuse ettevaatlik tiitrimine. Annuse tiitrimist peab alustama väikseima võimaliku annusega. Neile, kes soovivad määrata annust, mis jääb suuruselt 18 mg ja 36 mg vahele, on saadaval 27 mg annusetugevus.

Müügil võivad olla ka ravimi teised tugevused ning teised metüülfenidaati sisaldavad ravimid.

Annuseid tuleb kohandada 18 mg kaupa. Annuseid võib muuta ligikaudu nädalaste vahedega.

Concerta maksimaalne ööpäevane annus on 54 mg.

#### *Metüülfenidaati esmakordselt saavad patsiendid*

Nendel patsientidel on Concerta kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1). Concerta ei ole näidustatud

kõikidele aktiivsus- ja tähelepanuhäirega (ATH) lastele. Metüülfenidaati varem mittesaanud patsientide raviks võib küllaldane olla väikeses annuses lühitoimeline metüülfenidaadi preparaat. Põhjendamatu suurte metüülfenidaadi annuste vältimiseks peab raviarst annust hoolikalt tiitrima. Concerta soovituslik algannus metüülfenidaati mittesaanutele või varem teisi stimulante saanutele on 18 mg üks kord ööpäevas.

#### *Metüülfenidaati kasutavad patsiendid*

Tabelis 1 on toodud Concerta soovituslik annus patsientidele, kes võtavad hetkel metüülfenidaati kolm korda ööpäevas annuses 15...45 mg ööpäevas. Annustamisjuhised tuginevad kehtivatele annustamisskeemidele ja kliinilistele uuringutele.

**TABEL 1**  
**Soovitav üleminek teiselt metüülfenidaatvesinikkloriidi preparaadilt Concerta'le**

<b>Varasem metüülfenidaatvesinikkloriidi ööpäevane annus</b>	<b>Soovituslik Concerta annus</b>
5 mg metüülfenidaati kolm korda ööpäevas	18 mg üks kord ööpäevas
10 mg metüülfenidaati kolm korda ööpäevas	36 mg üks kord ööpäevas
15 mg metüülfenidaati kolm korda ööpäevas	54 mg üks kord ööpäevas

Kui ühe kuu vältel ei ole annuse kohandamisel paranemisnähte ilmnenud, tuleb ravim ära jätta.

#### Pikaajaline (kauem kui 12 kuud) kasutamine lastel ja noorukitel

Metüülfenidaadi pikaajalise kasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole kontrollitud uuringutes süstemaatiliselt uuritud. Metüülfenidaat-ravi kasutamise kestus ei tohiks ja ei peaks olema määratu. Metüülfenidaat-ravi lõpetatakse tavaliselt puberteedi ajal või pärast seda. Kui arst otsustab ATH-ga lastel ja noorukitel metüülfenidaati pikemaajaliselt kasutada (kauem kui 12 kuud), tuleb perioodiliselt kontrollida ravimi pikaajalise kasutuse kasu konkreetsele patsiendile, kasutades ravimivabu perioode, mil patsiendi seisundit hinnatakse ilma farmakoteraapiata. Metüülfenidaat-ravi soovitatakse lapse seisundi hindamiseks katkestada vähemalt üks kord aastas (eelistatult koolivaheaegadel). Paranemine võib jätkuda, kui ravi on kas ajutiselt või jäädavalt katkestatud.

#### Annuse vähendamine ja ravi katkestamine

Ravi tuleb lõpetada, kui sümptomid ei parane ühe kuu jooksul pärast asjakohast annuse kohandamist. Kui tekib sümptomite paradoksaalne ägenemine või teised tõsised kõrvaltoimed, tuleb annuseid vähendada või ravi katkestada.

#### Täiskasvanud

Noorukitel, kelle sümptomid on jäänud püsima täiskasvanueani ning kelle puhul on ravi andnud selget kasu, võib olla asjakohane jätkata ravi täiskasvanueas. Siiski ei ole Concerta ravi alustamine täiskasvanutel asjakohane (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Eakad patsiendid

Metüülfenidaati ei tohi eakatel patsientidel kasutada. Ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

#### Alla 6-aastased lapsed

Metüülfenidaati ei tohi kasutada alla 6-aastastel lastel. Ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

### **4.3 Vastunäidustused**

Teadaolev ülitundlikkus metüülfenidaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

Glaukoom.

Feokromotsütoom.

Kasutamine koos mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega või vähemalt 14 päeva pärast seda tüüpi ravimitega teostatud ravi lõppu, kuna tekkida võib hüpertensiivne kriis (vt lõik 4.5).

Hüpertüreoidism või türeotoksikoos.

Raske depressiooni, *anorexia nervosa*/anorektiliste häirete, enesetapukalduvuse, psühhootiliste sümptomite, raskekujuliste meeleoluhäirete, mania, skisofreenia või psühhopaatiliste/piirialaste isiksushäirete diagnoos või nende häirete varasem esinemine.

Raske ja episoodilise (I tüüpi) bipolaarse (afektiivse) häire (mis ei ole hästi kontrollitud) diagnoos või esinemine anamneesis.

Olemasolevad kardiovaskulaarsed häired, sh raske hüpertensioon, südamepuudulikkus, arterite oklusiivne haigus, stenokardia, hemodünaamiliselt oluline südame paispuudulikkus, kardiomüopaatiad, müokardiinfarkt, potentsiaalselt eluohtlikud arütmiaid ja ionikanalite häired (ioonikanalite düsfunktsioonist põhjustatud häired).

Olemasolevad peajuveresoonte häired, peaju aneurüsm, veresoonte häired, sh vaskuliit või insult.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Metüülfenidaat-ravi ei ole näidustatud kõigile ATH-ga lastele ning otsus ravimi kasutamiseks peab põhinema lapse sümptomite raskusastme ja kroonilisuse väga põhjalikul hindamisel, lähtudes lapse vanusest.

##### Pikaajaline kasutamine (kauem kui 12 kuud) lastel ja noorukitel

Metüülfenidaadi pikaajalise kasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole kontrollitud uuringutes süstemaatiliselt uuritud. Metüülfenidaat-ravi kasutamise kestus ei tohiks ja ei peaks olema määramatu. Metüülfenidaat-ravi lõpetatakse tavaliselt puberteedi ajal või pärast seda. Pikaajalist ravi (s.o kauem kui 12 kuud) saavatel patsientidel tuleb vastavalt lõikudes 4.2 ja 4.4 toodud juhiste raviga hoolikalt jälgida kardiovaskulaarset seisundit, kasvu, söögiisu, *de novo* tekkivaid või olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemist. Jälgimist nõudvaid psühhiaatrilisi häireid kirjeldatakse allpool ja nende hulka võivad kuuluda (kuid mitte ainult) motoorsed või vokaalsed tikid, agressiivne või vaenulik käitumine, agiteeritus, ärevus, depressioon, psühhos, mania, luulud, ärrituvus, spontaansuse puudumine, ravist loobumine ja ülemäärane perseveratsioon.

Arst, kes otsustab ATH-ga lastel ja noorukitel metüülfenidaati kasutada pikemate perioodide vältel (üle 12 kuu), peab aeg-ajalt kontrollima ravimi pikaajalise kasutamise kasulikkust konkreetsele patsiendile, kasutades ravimivabu perioode, mil patsiendi seisundit hinnatakse ilma farmakoterapiata. Metüülfenidaat-ravi soovitatakse lapse seisundi hindamiseks katkestada vähemalt üks kord aastas (eelistatult koolivaheaegadel). Paranemine võib jätkuda, kui ravi on kas ajutiselt või jäädavalt katkestatud.

##### Kasutamine täiskasvanutel

Ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud ravi alustamiseks täiskasvanutel või ravi rutiinseks jätkamiseks pärast 18. eluaastat. Kui ravi ärajätmine nooruki 18-aastaseks saamisel ei ole edukas, võib olla vajalik ravi jätkata täiskasvanueas. Selliste täiskasvanute puhul peab ravi jätkamise vajadust regulaarselt uuesti hindama iga järgneva aasta suhtes.

##### Kasutamine eakatel

Metüülfenidaati ei tohi kasutada eakatel. Ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

### Kasutamine alla 6-aastastel lastel

Metüülfenidaati ei tohi kasutada alla 6-aastastel lastel. Ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

### Kardiovaskulaarne seisund

Patsientidel, kelle puhul kaalutakse stimulantravi, tuleb võtta põhjalik anamnees (sh kardiaalse või teadmata põhjusel äkksurma või pahaloomulise arütmia hindamine perekonnaanamneesis) ja teostada arstlik läbivaatus, et hinnata südamehaiguse esinemist ning juhul, kui esialgsed leiud viitavad sellisele haigusele (ka anamneesis), tuleb nende patsientide südame funktsiooni spetsialisti poolt täiendavalt hinnata. Patsientidel, kellel tekivad metüülfenidaat-ravi ajal palpitatsioonid, pingutusel tekkiv valu rinnus, ebaselge põhjusega minestus, düspnoe või teised südamehaigusele viitavad sümptomid, peab spetsialist otsekohe hindama südame seisundit.

ATH-ga lastel ja noorukitel läbiviidud metüülfenidaadi kliinilistest uuringutest pärinevate andmete analüüs näitab, et metüülfenidaati kasutataval patsientidel võivad sageli esineda diastoolse ja süstoolse vererõhu muutused rohkem kui 10 mmHg võrra (võrreldes kontrolltulemustega). Nende kardiovaskulaarsete toimete lühi- ja pikaajaline mõju lastele ja noorukitele ei ole teada. Kliinilise uuringu andmetes täheldatud toimete tõttu ei saa kliiniliste tüsistuste võimalust välistada, eriti kui lapse- ja noorukiea ravi jätkub täiskasvanueas. **Ettevaatlik tuleb olla, kui ravitakse patsiente, kelle kaasuvaid haigusi võivad mõjutada vererõhu suurenemine või südame löögisageduse kiirenemine.** Vt lõigust 4.3 teavet seisundite kohta, mille puhul metüülfenidaat-ravi on keelatud.

**Kardiovaskulaarset seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Vererõhk ja südame löögisagedus tuleb märkida pertsentiilide tabelisse iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel.**

Metüülfenidaadi kasutamine on vastunäidustatud teatud olemasolevate kardiovaskulaarsete haiguste korral, **v.a juhul, kui nii on soovitanud spetsialist lastekardioloogia alal (vt lõik 4.3).**

### *Äkksurm ja olemasolevad südame struktuurihäired või teised tõsised südamehaigused*

Seoses kesknärvisüsteemi stimulantide tavapärase annuste kasutamisega on lastel, kellest mõnel olid südame struktuurihäired või teised tõsised südameprobleemid, täheldatud äkksurma. Kuigi mõned tõsised südameprobleemid võivad ka ise suurendada äkksurma riski, ei soovitata stimulante lastele ja noorukitele, kellel on teadaolevalt südame struktuurihäired, kardiomiopaatia, tõsised südame rütmihäired või teised tõsised südameprobleemid, mis võivad neil suurendada stimulantide kasutamisega seotud sümptomimeetilisi toimeid.

### *Väärkasutamine ja kardiovaskulaarsed nähud*

Kesknärvisüsteemi stimulantide väärkasutamine võib olla seotud äkksurma ja teiste tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimetega.

### Peajuveresoonte häired

Vt lõik 4.3 peajuveresoonte seisundid, mille puhul metüülfenidaat-ravi on vastunäidustatud. Patsiente, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid (nagu kardiovaskulaarsed haigused anamneesis, samaaegselt kasutatavad ravimid, mis suurendavad vererõhku), tuleb pärast metüülfenidaat-ravi alustamist igal visiidil neuroloogiliste nähtude ja sümptomite suhtes hinnata.

Tundub, et peaju veresoonte põletik on metüülfenidaat-ravi korral väga harva esinev idiosünkraatiline reaktsioon. On vähe tõendeid, mis viitavad sellele, et kõrgema riskiga patsiente saab tuvastada ja sümptomite esialgne ilmumine võib olla esimeseks viiteks kliinilisele probleemile. Varajane diagnoosimine, mis põhineb arvestataval kahtlusel, võimaldab metüülfenidaat-ravi kiirelt lõpetada ja vastava raviga varakult alustada. Seda diagnoosi tuleb seega kahtlustada kõigil patsientidel, kellel tekivad metüülfenidaat-ravi ajal uued neuroloogilised sümptomid, mis on vastavad peaju isheemiale. Nende sümptomite hulka võivad kuuluda raske peavalu, tuimus, nõrkus, halvatus ja koordinatsioon-, nägemis-, kõne-, enese väljendamise või mäluhäired.

Hemipleegilise tserebraalse paralüüsiga patsientidel ei ole metüülfenidaat-ravi vastunäidustatud.

### Psühhiaatrilised häired

ATH-ga kaasuvad sageli psühhiaatrilised häired ja nendega tuleb stimulantide määramisel arvestada. Psühhiaatriliste sümptomite ilmnemisel või olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemisel tohib metüülfenidaati kasutada ainult juhul, kui ravist tulenev kasu kaalub üles potentsiaalsed ohud patsiendile.

**Psühhiaatriliste häirete teket või süvenemist tuleb jälgida iga kord annuse kohandamisel, seejärel vähemalt iga 6 kuu järel ning igal visiidil; kohane võib olla ravi lõpetamine.**

### *Olemasolevate psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite süvenemine*

Metüülfenidaadi manustamine psühhootilistele patsientidele võib süvendada käitumis- ja mõtlemishäirete sümptomeid.

### *Uute psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite ilmnemine*

Ravi käigus ilmnevad psühhootilised sümptomid (nägemis-/kompimis-/kuulmishallutsinatsioonid ja luulud) või mania lastel ja noorukitel, kellel varasemalt psühhootilisi haigusi või maniati ei esinenud, võivad olla tingitud metüülfenidaadi kasutamisest tavapärares annustes. Maniakaalsete või psühhootiliste sümptomite ilmnemisel tuleb tekkepõhjuse arvestada ka metüülfenidaadiga ja vajalik võib olla ravi lõpetamine.

### *Agressiivne või vaenulik käitumine*

Stimulantidega ravi võib põhjustada agressiivsuse või vaenulikkuse teket või süvenemist. Metüülfenidaadiga ravitavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida agressiivse käitumise või vaenulikkuse suhtes ravi alustamisel, iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel ja igal visiidil. Arstid peaksid hindama ravirežiimi kohandamise vajadust patsientidel, kellel esinevad käitumishäired, pidades meeles, et sobida võib annuse suurendamine või vähendamine. Võib kaaluda ravi katkestamist.

### *Kalduvus suitsiidile*

Arstid peaksid patsiente, kellel ATH ravimise ajal tekivad suitsiidimõtted või –käitumine, otsekohe hindama. Arvestada tuleb ka kaasuvate psühhiaatriliste seisundite süvenemisega ja metüülfenidaat-ravi võimaliku põhjusliku rolliga. Vajalik võib olla kaasuva psühhiaatrilise seisundi ravi ja kaaluda tuleb metüülfenidaat-ravi katkestamist.

### *Tikid*

Metüülfenidaati seostatakse motoorsete ja verbaalsete tikkide tekke või ägenemisega. Teatatud on ka Tourette'i sündroomi süvenemisest. Enne metüülfenidaadi kasutust tuleb võtta perekonna anamneesi andmed ja last tikkide või Tourette'i sündroomi suhtes kliiniliselt hinnata. Metüülfenidaat-ravi ajal tuleb patsiente regulaarselt jälgida tikkide tekke või süvenemise suhtes. **Monitoorimine tuleb läbi viia iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel või igal visiidil.**

### *Ärevus, agiteeritus või pingeseisund*

Metüülfenidaadi kasutamist seostatakse olemasoleva ärevuse, agiteerituse või pingeseisundi süvenemisega. Enne metüülfenidaadi kasutamist tuleb ärevust, agiteeritust või pingeseisundit kliiniliselt hinnata ja patsiente **ravi ajal nende sümptomite ilmnemise või süvenemise suhtes regulaarselt jälgida (iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel või igal visiidil).**

### *Bipolaarse häire vormid*

Eriti ettevaatlik tuleb olla juhul, kui metüülfenidaati kasutatakse ATH raviks patsientidel, kellel on kaasuv bipolaarne häire (sh ravimata I tüüpi bipolaarne häire või teised bipolaarse häire vormid), kuna sellistel patsientidel on võimalik soodumus segatüüpi/mania episoodide tekkeks. Enne metüülfenidaat-ravi alustamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida kaasuvate depressioonisümptomite suhtes ja teha kindlaks, kas neil patsientidel on bipolaarse häire tekkeoht; sellise eelneva hindamise

hulka peavad kuuluma üksikasjalised andmed psühhiaatrilisest terviseloost, sh suitsiidi, bipolaarsete häirete ja depressiooni esinemine perekonnaanamneesis. **Nende patsientide puhul on oluline hoolikas ja pidev jälgimine (vt ülal „Psühhiaatrilised häired“ ja lõik 4.2). Patsiente tuleb nende sümptomite suhtes jälgida iga kord annuse kohandamisel ja seejärel vähemalt iga 6 kuu järel ja igal visiidil.**

#### Kasvamine

Pikaajalist metüülfenidaat-ravi saanud lastel on täheldatud kehakaalu suurenemise ja pikkuskasvu mõõdukat pidurdumist.

Metüülfenidaadi mõju lõplikule pikkusele ja kehakaalule ei ole hetkel teada ja seda uuritakse.

**Metüülfenidaat-ravi ajal tuleb jälgida kasvu: pikkus, kehakaal ja söögiisu tuleb fikseerida vähemalt iga 6 kuu järel ja pidada ka kasvutabelit.** Patsientidel, kes ei võta kaalus ega pikkuses ootuspäraselt juurde, võib vajalikuks osutuda ravi katkestamine.

#### Krambid

Epilepsiaga patsientidel tuleb metüülfenidaati kasutada ettevaatusega. Metüülfenidaat võib alandada krambiläve, kui patsiendil on olnud krampe, EEG häireid ilma krampideta ja harva ka siis, kui patsiendil ei ole olnud krampe ega EEG häireid. Krampide esinemissageduse suurenemise või uute krampide ilmnemise korral tuleb metüülfenidaadi kasutamine lõpetada.

#### Kuritarvitamine, väärkasutamine ja kasutamise muutused

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida metüülfenidaadi kasutamise muutuste, väärkasutamise või kuritarvitamise riski suhtes.

Metüülfenidaati tuleb ettevaatusega kasutada teadaoleva ravimi- või alkoholisõltuvusega patsientidel võimaliku kuritarvitamise, väärkasutamise või kasutamise muutuste tõttu.

Metüülfenidaadi krooniline kuritarvitamine võib viia märkimisväärse tolerantsuse ja psühholoogilise sõltuvuse tekkeni, millega kaasnevad erinevatel astmetel käitumishäired. Tekkida võivad psühhootilised episoodid, eriti vastusena parenteraalsele kuritarvitamisele.

ATH raviks mõeldud kuuri valimisel tuleb arvestada patsiendi iga, kaasuvate ravimite väärkasutamise riskifaktorite (nt kaasuv tõrges-trotslik käitumine või käitumishäire ja bipolaarne häire) olemasolu ning varasemat või praegust raviainete kuritarvitamist. Ettevaatus on vajalik emotsionaalselt ebastabiilsete patsientide korral (nt ravimi- või alkoholisõltuvusega anamneesis), sest sellised patsiendid võivad oma initsiatiivil annust tõsta.

Mõnedele kõrge ainete kuritarvitamise riskiga patsientidele ei pruugi ravi metüülfenidaadi või teiste stimulantidega sobida ja kaaluda tuleks mitte-stimulantravi võimalust.

#### Ravi lõpetamine

Ravimi kasutamise lõpetamisel on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine, kuna võivad avalduda seni varjatuna kulgenud depressioon ning krooniline üliaktiivsus. Mõnede patsientide puhul võib olla vajalik pikemaajalisem jälgimine.

Hoolikas jälgimine on vajalik pärast kuritarvitamise lõpetamist, kuna siis võib tekkida raske depressioon.

#### Väsimus

Metüülfenidaati ei tohi kasutada tavalise väsimusseisundi profülaktikaks ega raviks.

#### Abiained: galaktoosi talumatus

See ravim sisaldab laktoosi: harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### Metüülfenidaadi ravimvormi valik

Metüülfenidaati sisaldava ravimi ravimvormi valik oleneb soovitud toime kestusest ning selle teeb spetsialist individuaalselt.

### Ravimi skriining

Ravim sisaldab metüülfenidaati, mis võib anda valepositiivse tulemuse laboratoorsetes amfetamiini tuvastamise testides (eelkõige antikehi tuvastavas testis).

### Neeru- või maksapuudulikkus

Puudub metüülfenidaadi kasutamise kogemus neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel.

### Hematoloogilised toimed

Metüülfenidaadi kasutamise pikaajaline ohutus ei ole lõplikult teada. Leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või teiste muutuste korral, sh muutused, mis viitavad tõsistele neeru- või maksahaigustele, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

### Võimalik seedekulglata takistus

Kuna Concerta tablett ei deformeeru ja ei muuda seedekulglas nähtavalt kuju, ei tohi seda tavaliselt manustada patsientidele, kellel on olemasolev raske seedekulglata ahenemine (patoloogiline või iatrogenne) või patsientidele, kellel on düsfaagia või esineb märkimisväärseid raskusi tablettide neelamisega. Harva on täheldatud obstruktiivseid sümptomeid patsientidel, kellel on teadaolevad striktuurid, mis tekivad seoses seedimisprobleemidega selliste ravimite puhul, mis ei deformeeru ning vabastavad toimeainet pikaajaliselt.

Kuna Concerta tablett vabastab toimeainet pikaajaliselt, tohivad seda kasutada ainult patsiendid, kes suudavad tabletti tervelt alla neelata. Patsiente tuleb teavitada, et Concerta tuleb vedeliku abil tervelt alla neelata. Tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada. Ravim paikneb kehas, mis ei imendu ja mis on mõeldud selleks, et ravimit kontrollitud kiirusega vabastada. Tabletti kest viiakse organismist välja; patsiendid ei peaks muretsema, kui nad märkavad aeg-ajalt väljaheites midagi sellist, mis meenutab tabletti.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakokineetilised koostoimed

Ei ole teada, mil viisil võib metüülfenidaat mõjutada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone. Seetõttu tuleb metüülfenidaadi kombineerimisel teiste ravimitega olla ettevaatlik, eelkõige kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite korral.

Metüülfenidaat ei metaboliseeru tsütokroom P450 toimel kliiniliselt olulisel määral. Tsütokroom P450 indutseerijatel või inhibiitoritel eeldatavalt puudub oluline mõju metüülfenidaadi farmakokineetikale. Ja vastupidi, metüülfenidaadi d- ja l-enantiomeerid ei inhibeeri oluliselt tsütokroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A.

Siiski on teatiste põhjal saadud viiteid, et metüülfenidaat võib pärssida kumariini antikoagulantide, antikonvulsantide (nt fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon) ja mõnede antidepressantide (tritsüklilised ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) metabolismi. Metüülfenidaadiga ravi alustamisel või lõpetamisel võib olla vajalik juba kasutatavate ravimite annuste kohandamine ja plasmakontsentratsioonide (või kumariini korral hüübimisaja) jälgimine.

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### *Antihüpertensiivsed ravimid*

Metüülfenidaat võib vähendada hüpertensiooni ravi kasutatavate ravimite efektiivsust.



#### *Kasutamine koos vererõhku tõstvate ravimitega*

Ettevaatus on vajalik patsientide korral, keda ravitakse metüülfenidaadi ja mõne teise potentsiaalselt vererõhku tõstvate ravimitega (vt ka lõik 4.4, kardiovaskulaarne seisund ja peaaajuveresoonte häired).

Võimaliku hüpertensiivse kriisi tõttu on metüülfenidaat vastunäidustatud patsientidel, kes saavad ravi (praegu või eelnenud kahel nädalal) mitteselektiivsete pöördumatu toimega MAO-inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

#### *Kasutamine koos alkoholiga*

Alkoholi toimed võivad psühhootiliste ravimite, sh metüülfenidaadi, kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed tugevneda. Seetõttu soovitatakse patsientidel ravi ajal alkoholi mitte kasutada.

#### *Kasutamine koos halogeenitud anesteetikumidega*

Operatsiooni ajal võib vererõhk järsku tõusta. Kui operatsioon on plaaniline, tuleks operatsioonipäeval metüülfenidaati mitte kasutada.

#### *Kasutamine koos tsentraalselt toimivate alfa-2 agonistidega (nt klonidiin)*

Metüülfenidaadi pikaajalise kasutamise ohutust kombinatsioonis klonidiini või teiste tsentraalselt toimivate alfa-2 agonistidega ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

#### *Kasutamine koos dopaminergiliste ravimitega*

Metüülfenidaadi manustamisel koos dopaminergiliste ravimitega, sh antipsühhootikumidega, on soovitatav ettevaatus. Kuna metüülfenidaadi valdavaks toimeks on suurendada ekstratsellulaarse dopamiini taset, võib metüülfenidaati, manustamisel koos otseste ja kaudsete dopamiini agonistidega (sh DOPA ja tritsükliliste antidepressantidega) või dopamiini antagonistidega, sh antipsühhootikumidega, seostada farmakodünaamiliste koostoimetega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Andmed metüülfenidaadi raseduseaegse kasutuse kohta on piiratud.

Spontaansetes juhuraportites on teatatud vastsündinute kardiorespiratoorse toksilisuse, eriti loote tahhükardia ja respiratoorse distressi juhtudest.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust emasloomale toksiliste annuste puhul (vt lõik 5.3).

Metüülfenidaati ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, v.a juhul, kui on kliiniliselt otsustatud, et ravi edasilükkamine võib kujutada rasedusele suuremat ohtu.

### Imetamine

Metüülfenidaati on leitud metüülfenidaadiga ravitud naiste rinnapiimast.

Ühel juhul on teatatud imikust, kellel esines ekspositsiooniperioodil täpsustamata kaalulangus, kuid kelle kehakaal taastus ja suurenes pärast ema metüülfenidaat-ravi katkestamist. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/hoiduda metüülfenidaat-ravist, võttes arvesse rinnaga toitmise tulenevat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole asjakohaseid toimeid täheldatud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Metüülfenidaat võib põhjustada pearinglust, unisust ja nägemishäireid, sh nägemiskohastumise raskusi, kaheinägemist ja nägemise hägustumist. See võib omada mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsiente tuleb nende võimalike toimete suhtes hoiatada ning soovitada, et nimetatud kõrvaltoimete tekkimisel peaksid nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Allolev tabel näitab kõiki lastel, noorukitel ja täiskasvanutel teostatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes kõrvaltoime teatistes täheldatud Concerta kõrvaltoimeid, samuti neid kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses teiste metüülfenidaatvesinikkloriidi ravimvormidega. Kui Concerta ja teise metüülfenidaadi ravimvormi kõrvaltoimete esinemissagedused olid erinevad, kasutati andmebaasides olevat suurimat esinemissagedust.

Esinemissageduse hindamine:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )

väga harv ( $< 1/10000$ )

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime					
	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Tadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>#</sup> , sinusiit <sup>#</sup>				
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>					Aneemia <sup>†</sup> , leukopeenia <sup>†</sup> , trombotsütopeenia, trombotsütopeeniline purpur	Pantsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angio-neurootiline ödeem, anafülaktilised reaktsioonid, kõrva turse, villilised seisundid, eksfoliativsed seisundid, urtikaariad, kihelus, lööbed ja erupsioonid			

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime					
	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired*</b>		Anoreksia, söögiisu vähenemine <sup>†</sup> , kehakaalu ja pikkuse juurdekasvu mõõdukas vähenemine pikaajalisel kasutamisel lastel*				
<b>Psühhiaatrilised häired*</b>	Unetus, närvilisus	Anoreksia, afektilabiilsus, agressiivsus*, agiteeritus*, ärevus* <sup>†</sup> , depressioon*, ärrituvus, ebaharilik käitumine, meeleolu kõikumine, tikid*, uinumiskused <sup>#</sup> , depressiivne meeleolu <sup>#</sup> , depressioon <sup>#</sup> , libiido vähenemine <sup>#</sup> , pingetunne <sup>#</sup> , bruksism <sup>#</sup> , paanikahoog <sup>#</sup>	Psühhootilised häired*, kuulmis-, nägemis- ja kompimishallutsinatsioon*, viha, enesetapumõtted*, meeleolu muutus, rahutus <sup>†</sup> , pisaravalmidus, Tourette'i sündroomi või olemasolevate tikkide süvenemine*, logorröa, ülivalvsus, unehäired	Mania* <sup>†</sup> , desorientatsioon, libiido häired, segasuseisund <sup>†</sup>	Suitsiidikatse (sh lõpule viidud suitsiid)* <sup>†</sup> , mõõduv meeleolu langus*, mõtlemishäired, apaatia <sup>†</sup> , teatud tegevuste kordamine, ülemäärane keskendumine	Luulud* <sup>†</sup> , mõtlemishäired*, sõltuvus. Kirjeldatud on kuritarvitamise ja sõltuvuse juhte (sagedamini toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide korral).
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Pearinglus, düskineesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, unisus, paresteesia <sup>#</sup> , pingepeavalu <sup>#</sup>	Sedatsioon, treemor <sup>†</sup> , letargia <sup>#</sup>		Krambid, koreoatetoidsed liigutused, pöörduv isheemilise neuroloogiline puudulikkus, pahaloomuline neuroleptiline sündroom (PNS; teated selle kohta olid puudulikult dokumenteeritud ja enamikel juhtudel said patsiendid ka teisi ravimeid, nii et metüülfeni-	Peaajuveresoonte häired* <sup>†</sup> (sh vaskuliit, peaju hemorraagiad, insuldid, peaajuveresoonte arteriit, peaajuveresoonte oklusioon), <i>Grand mal</i> tüüpi krambid*, migreen <sup>†</sup>

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime					
	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
					daadi roll selle sündroomi tekkimises on ebaselge)	
<b>Silma kahjustused</b>		Akommodatsioonihäire <sup>#</sup>	Hägune nägemine <sup>†</sup> , kuivsilmsus <sup>#</sup>	Nägemiskohastumisraskused, nägemiskahjustus, kahelinägemine		Müdüriaas
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Vertiigo <sup>#</sup>				
<b>Südame häired*</b>		Arütmia, tahhükardia, südamepekslemine	Valu rinnus	Stenokardia	Südameseiskus, müokardiinfarkt	Supraventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid <sup>†</sup> , ekstrasüstolid <sup>†</sup>
<b>Vaskulaarsed häired*</b>		Hüpertensioon	Kuumahood <sup>#</sup>		Peaajuveresoonte arteriit ja/või oklusioon, jäsemete külmus <sup>†</sup> , Raynaud' sündroom	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Köha, orofarüngeaalne valu	Düspnoe <sup>†</sup>			
<b>Seedetrakti häired</b>		Valu ülakõhus, kõhulahtisus, iiveldus <sup>†</sup> , ebamugavustunne kõhus, oksendamine, suukuivus <sup>†</sup> , düspepsia <sup>#</sup>	Kõhukinnisus <sup>†</sup>			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksaensüümide aktiivsuse tõus		Ebanormaalne maksa-funktsioon, sh hepaatiline kooma	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Alopeetsia, kihelus, lööve, urtikaaria	Angioneurootiline ödeem, villilised seisundid, eksfoliativsed seisundid	Hüperhidroos <sup>†</sup> , makulaarne lööve, erüteem	Multiformne erüteem, eksfoliativne dermatiit, paikne ravimilööve	

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime					
	Esinemissagedus					
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Lihaskoe kahjustused		Artralgia, lihaskiire, lihasspasmid <sup>#</sup>	Müalgia <sup>†</sup> , lihastõmbused		Lihaskrambid	
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria, pollakisuuria			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Erektsiooni-häire <sup>#</sup>		Günekoma- mastia		
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid		Palavik, kasvu pidurdumine pikaajalisel kasutamisel lastel*, väsimus <sup>†</sup> , ärritus <sup>#</sup> , äkilisus <sup>#</sup> , astenia <sup>#</sup> , janu <sup>#</sup>	Valu rinnus		Kardiaalne äkksurm*	Ebamugavus- tunne rinnus <sup>†</sup> , hüperpürek- sia
Uuringud		Muutused vererõhus ja südame löögisageduses (tavaliselt suurenemine)*, kehakaalu vähenemine*, alaniinamino- transferaasi sisalduse suurenemine <sup>#</sup>	Südamekahin*, maksaensüümide aktiivsuse tõus		Seerumi alkaalse fosfataasi taseme tõus, seerumi bilirubiini taseme tõus <sup>†</sup> , trombotsüütide arvu langus, leukotsüütide arvu kõrvalekalde	

\* Vt lõik 4.4

# Esinemissagedused pärinevad täiskasvanute kliinilistest uuringutest ja nende arvestamisel ei ole kasutatud laste ja noorukite uuringuandmeid; võib olla asjakohane ka laste ja noorukite suhtes.

† Esinemissagedused pärinevad laste ja noorukite kliinilistest uuringutest ning nendest on suurema esinemissagedusega teatatud täiskasvanute kliinilistes uuringutes.

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravimisel tuleb arvestada metüülfenidaadi viivitatud vabanemist pikenenud toimeajaga ravimvormidest.

##### Nähud ja sümptomid

Ägeda üleannustamise tulemusena (tingitud peamiselt kesknärvisüsteemi ja sümpaatilise närvisüsteemi ülestimulatsioonist) tulemusel võib tekkida oksendamine, agiteeritus, treemorid, hüperrefleksia, lihastõmbused, krambid (võib järgneda kooma), eufooria, segasus, hallutsinatsioonid, deliirium, higistamine, õhetushood, peavalu, hüperpürek-  
sia, tahhükardia, südamepekslemine, südamerütmi häired, hüpertensioon, müdriaas ja limaskestade kuivus.

## Ravi

Spetsiifiline antidoot metüülfenidaadi üleannustamise korral puudub.

Ravi on toetav.

Patsienti tuleb kaitsta enesevigastamise ning väliste stiimulite eest, mis võiksid olemasolevat ülestimulatsiooni veelgi suurendada. Kui nähud ja sümptomid ei ole liiga rasked ja patsient on teadvusel, võib maosisu eemaldada oksendamise esilekutsumise või maoloputuse teel. Enne maoloputust kontrollida võimalikku agiteeritust ja krambihoogude olemasolu ning kaitsta hingamisteid. Teised soole detoksifikatsiooni meetmed on aktiveeritud söe ja lahtistite manustamine. Raske intoksikatsiooni korral antakse enne maoloputuse läbiviimist hoolikalt tiitritud annus bensodiasepiini.

Vereringe ja hingamisfunktsiooni säilitamiseks tuleb rakendada intensiivravi; hüperpürektsia korral võib vajalik olla kehaväline jahutamine.

Peritoneaaldialüüsi ja kehavälise hemodialüüsi tõhusus metüülfenidaadi üleannustamise korral ei ole tõestatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tsentraalse toimega sümpatomimeetikumid  
ATC-kood: N06BA04

#### Toimemehhanism

Metüülfenidaatvesinikkloriid on nõrgatoimeline kesknärvisüsteemi (KNS) stimulant. Toimemehhanism ATH korral ei ole teada. Arvatakse, et metüülfenidaat blokeerib noradrenaliini ja dopamiini tagasihaaret presünaptilises neuronis ning suurendab nimetatud monoamiinide vabanemist ekstraneuronaalsesse ruumi. Metüülfenidaat on d- ja l-isomeeride ratseemiline segu. D-isomeer on farmakoloogiliselt aktiivsem kui l-isomeer.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Oluliste tähtsustega kliinilistes uuringutes hinnati Concerta't 321 patsiendil, kes olid juba metüülfenidaadi vahetult toimeainet vabastavate ravimitega stabiliseeritud ning 95-l patsiendil, kes ei olnud saanud metüülfenidaati vahetult toimeainet vabastavat ravimit.

Kliiniliste uuringute põhjal püsisid Concerta toimed 12 tundi pärast annuse võtmist, kui ravimit võeti üks kord ööpäevas hommikuti.

Kolmes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, mis kestsid 5...13 nädalat, osales kaheksasada üheksakümmend üheksa (899) ATH diagnoosiga täiskasvanud patsienti vanuses 18...65 aastat. Teatud lühiajalist efektiivsust näidati Concerta annusevahemikus 18...72 mg ööpäevas, mille püsimist ei ole aga näidatud üle 5 nädala. Ühes uuringus defineeriti ravivastusena CAARS (*Conners' Adult ADHD Rating Scales*, Conner'i täiskasvanute ATH hinnanguskaala) ATH sümptomite koguskoori vähemalt 30%-list vähenemist esialgses võrreldes nädalal 5 (tulemusnäitaja), kusjuures andmete analüüsil eeldati, et uuritavatel, kelle kohta puudusid viimase visiidi andmed, ravivastus puudus. Võrreldes platseeboga esines ravivastus oluliselt sagedamini patsientidel, kes said raviks Concerta't annustes 18, 36 või 72 mg ööpäevas. Kahes ülejäänud uuringus, kus samuti analüüsil eeldati, et uuritavad, kelle kohta puudusid viimase visiidi andmed, ei allunud ravile, leiti Concerta puhul teatud arvulisi eeliseid platseeboga võrreldes, kuid Concerta ja platseebo võrdlemisel ei leitud statistiliselt olulist erinevust eelnevalt defineeritud ravivastuse kriteeriumitele vastavate patsientide osakaalus.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Metüülfenidaat imendub täielikult. Pärast Concerta suukaudset manustamist täiskasvanutele lõhustub ravimi kate, andes algse maksimaalse ravimikontsentratsiooni ligikaudu 1...2 tunni pärast. Kahes sisemises ravimikihis sisalduv metüülfenidaat vabaneb järk-järgult järgmise mõne tunni jooksul. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 6...8 tunni pärast, mille möödudes hakkab metüülfenidaadi sisaldus järk-järgult vähenema. Üks kord ööpäevas võetud Concerta vähendab maksimaalsete ja minimaalsete kontsentratsioonide vahelist kõikumist, mida on seostatud toimeainet vahetult vabastavate metüülfenidaadi vormidega, kui neid manustatakse kolm korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas võetud Concerta imendumine on üldiselt võrreldav tavapäraste toimeainet vahetult vabastavate preparaatidega.

Concerta 18 mg üks kord ööpäevas manustamisel 36 täiskasvanule olid keskmised farmakokineetika näitajad:  $C_{\max}$   $3,7 \pm 1,0$  (ng/ml),  $T_{\max}$   $6,8 \pm 1,8$  (h),  $AUC_{\text{inf}}$   $41,8 \pm 13,9$  (ng.h/ml) ja  $t_{1/2}$   $3,5 \pm 0,4$  (h).

Ravimi ühekordsel ja korduval üks kord ööpäevas manustamisel Concerta farmakokineetilistes omadustes erinevusi ei leitud, mis viitab, et ravim ei kuhju olulisel määral. Korduval üks kord ööpäevas võtmisel on AUC ja  $t_{1/2}$  samasugused kui pärast esimest Concerta 18 mg annust.

Pärast Concerta ühekordsete 18 mg, 36 mg ja 54 mg ööpäevas annuste manustamist täiskasvanutele olid metüülfenidaadi  $C_{\max}$  ja  $AUC_{(0-\text{inf})}$  proportsionaalsed annusega.

### Jaotumine

Metüülfenidaadi plasmakontsentratsioonid täiskasvanutel vähenevad pärast suukaudset manustamist bieksponeentsiaalselt. Metüülfenidaadi poolväärtusaeg pärast Concerta suukaudset manustamist oli ligikaudu 3,5 h. Metüülfenidaadi ja selle metaboliitide seonduvus valkudele on ligikaudu 15%. Metüülfenidaadi jaotusruumala on ligikaudu 13 l/kg.

### Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseeritakse metüülfenidaat peamiselt alfa-fenüül-piperidiin-äädikhappeks (PPA, ligikaudu 50 korda suurem muutumatul kujul toimeaine sisaldusest) deesterifikatsiooni teel. Metaboliidi farmakoloogiline aktiivsus on väike. Täiskasvanutel on üks kord ööpäevas võetud Concerta metabolism sarnane kolm korda ööpäevas võetud metüülfenidaadile (hinnatud PPA metabolismi kaudu). Ühekordselt või korduvalt üks kord ööpäevas võetud Concerta metabolismid on sarnased.

### Eritumine

Täiskasvanutel oli metüülfenidaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast Concerta manustamist ligikaudu 3,5 tundi. Pärast suukaudset manustamist väljus ligikaudu 90% annusest uriiniga ning 1...3% väljaheitega metaboliitide kujul 48...96 tunni jooksul. Uriinis on sedastatavad väikesed muutumatul kujul metüülfenidaadi kogused (alla 1%). Peamine uriinis sisalduv metaboliit on alfa-fenüül-piperidiin-äädikhape (60...90%).

Pärast radiomärgistatud metüülfenidaadi suukaudset manustamist inimestele sedastati ligikaudu 90% radioaktiivsusest uriinis. Peamine metaboliit uriinis oli PPA, mis moodustas ligikaudu 80% annusest.

### Toidu mõjud

Puudusid märkimisväärsed erinevused Concerta farmakokineetiliste või farmakodünaamiliste omaduste osas, kui ravimit võeti kas suure rasvasisaldusega hommikusöögi järel või tühja kõhuga.

### Patsientide erirühmad

#### *Sugu*

Tervetel täiskasvanutel olid Concerta keskmised annuse järgi kohandatud  $AUC_{(0-\text{inf})}$  väärtused 36,7 ng.h/ml meestel ja 37,1 ng.h/ml naistel ning rühmade vahel ei täheldatud erinevusi.

### *Rass*

Tervetel täiskasvanutel, kes said Concerta-ravi, oli annuse järgi kohandatud  $AUC_{(0-inf)}$  eri rahvuste rühmades samasugune. Siiski ei pruugi valimi suurus olla piisav, et teha kindlaks etnilisi erinevusi farmakokineetika suhtes.

### *Vanus*

Concerta farmakokineetikat ei ole alla 6-aastastel lastel uuritud. 7...12-aastastel lastel oli Concerta 18 mg, 36 mg ja 54 mg (keskmine $\pm$ SD) farmakokineetika:  $C_{max}$  6,0 $\pm$ 1,3, 11,3 $\pm$ 2,6 ja 15,0 $\pm$ 3,8 ng/ml, vastavalt,  $T_{max}$  9,4 $\pm$ 0,02, 8,1 $\pm$ 1,1, 9,1 $\pm$ 2,5 h, vastavalt, ja  $AUC_{0-11,5}$  50,4 $\pm$ 7,8, 87,7 $\pm$ 18,2, 121,5 $\pm$ 37,3 ng.h/ml, vastavalt.

### *Neerupuudulikkus*

Concerta kasutamise kogemus neerupuudulikkusega patsientidel on ebapiisav. Pärast radiomärgistatud metüülfenidaadi suukaudset manustamist inimesele metaboliseerus metüülfenidaat ulatuslikult ning ligikaudu 80% radioaktiivsusest väljus uriiniga PPA vormis. Et neerude kaudu eritumine ei ole metüülfenidaadi kliirensi olulisim osa, arvatakse, et neerupuudulikkuse mõju Concerta farmakokineetikasse on vähene.

### *Maksapuudulikkus*

Concerta kasutamise kogemus maksapuudulikkusega patsientidel on ebapiisav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Kantserogeensus

Eluaegsetes kantserogeensusu uuringutes rottidel ja hiirtel täheldati pahaloomuliste maksatuumorite arvu suurenemist (ainult isastel hiirtel). Selle tähelepaneku tähtsus inimestele ei ole teada.

Metüülfenidaat ei mõjutanud kliinilisest annusest mõned korrad suurema annuse manustamisel paljunemisvõimet ega viljakust.

### Rasedus-embrüonaalne/fetaalne areng

Metüülfenidaati ei peeta rottidele ja küülikutele teratogeenseks. Lootetoksilisust (s.o kogu pesakonna kaotus) ja toksilisust emale täheldati rottidel emasloomale toksiliste annuste kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Butüülhüdrosütolueen (E321)

Tselluloosatsetaat

Hüpromelloos (E464)

Kontsentreeritud fosforhape

Poloksameer 188

Polüetüleenoksiidid 200K ja 7000K

Povidoon K29-32

Naatriumkloriid

Steariinhape

Merevaikhape

Must raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172, ainult 54 mg tabletis)



#### *Tableti polümeerikate*

Kollane raudoksiid (E172, ainult 18 mg ja 54 mg tabletid)

Punane raudoksiid (E172, ainult 54 mg tablett)

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Steariinhape (ainult 18 mg tablett)

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

#### *Läbipaistev kate*

Karnauba vaha

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 400

#### *Triikitint*

Must raudoksiid (E172)

Hüpromelloos (E464)

Isopropüülalkohol

Propüleenglükool

Puhastatud vesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lastekindla polüpropüleenkorgiga, milles on üks või kaks ränigeel-kuivatusaine pakikest.

Pakendis 28 või 30 toimeainet prolongeeritud vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

18 mg: 583608

36 mg: 583708

54 mg: 583808

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.05.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.10.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013**