

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medikinet XL 5 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Medikinet XL10 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Medikinet XL20 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Medikinet XL30 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Medikinet XL40 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Medikinet XL 5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid.
Iga toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 5 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 4,35 mg metüülfenidaadile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kapsel sisaldab 63,57 mg...72,71 mg sahharoosi.

Medikinet XL 10 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid.
Iga toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 10 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 8,65 mg metüülfenidaadile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kapsel sisaldab 127,14 mg...145,2 mg sahharoosi.

Medikinet XL 20 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid.
Iga toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 20 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 17,3 mg metüülfenidaadile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kapsel sisaldab 114,65 mg...131,13 mg sahharoosi.

Medikinet XL 30 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid.
Iga toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 30 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 25,95 mg metüülfenidaadile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kapsel sisaldab 69,60 mg...79,61 mg sahharoosi.

Medikinet XL 40 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid.
Iga toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 40 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 34,60 mg metüülfenidaadile.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kapsel sisaldab 92,80 mg...106,14 mg sahharoosi.

INN. *Methylphenidatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel.

Medikinet XL 5 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Valge läbipaistmatu kapslikeha/valge läbipaistmatu kapslikaan (15,9 mm), sisaldavad valgeid ja siniseid pelleteid.

Medikinet XL 10 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

Valge läbipaistmatu kapslikeha/kahvatulilla läbipaistmatu kapslikaan (15,9 mm), sisaldavad valgeid ja siniseid pelleteid.

Medikinet XL 20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
Kahvatulilla läbipaistmatu kapslikeha/kahvatulilla läbipaistmatu kapslikaan (15,9 mm), sisaldavad valgeid ja siniseid pelleteid.

Medikinet XL 30 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
Helehall läbipaistmatu kapslikeha/tumelilla läbipaistmatu kapslikaan (15,9 mm), sisaldavad valgeid ja siniseid pelleteid.

Medikinet XL 40 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
Hall läbipaistmatu kapslikeha/tumelilla läbipaistmatu kapslikaan (18,0 mm), sisaldavad valgeid ja siniseid pelleteid.

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 lapse 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 esineva 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

Annustamine

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

Ravieelne hindamine

Enne ravi määramist on vajalik läbi viia patsiendi kardiovaskulaarsete näitajate (sh vererõhu ja südame löögisageduse) esialgne hindamine. Üldises tervise loos 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

Ravi alguses metüülfenidaadiga on vajalik ettevaatlik annuse tiitrimine. See saavutatakse tavaliselt toimeaine kiire vabanemisega tablettide kasutamisega, manustatuna annusteks jagatuna. Soovitav algannus on 5 mg üks või kaks korda ööpäevas (nt hommikusöögi ja lõunasöögi ajal), seda päevaannust võib kord nädalas 5...10 mg kaupa suurendada, vastavalt talutavusele ja täheldatud efektiivsusele. Kui arst leiab, et kaks korda ööpäevas manustamine ei sobi, võib ravi algusest alates toimeaine kiire vabanemisega kaks korda ööpäevas võetava 5 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi tableti arsti otsusega asendada Medikinet XL 10 mg üks kord ööpäevas võetava ravimvormiga. Eesmärgiks on saavutada annustamise skeem, mis tagab sümptomite rahuldava kontrolli väikseima päevaannusega.

Medikinet XL'i võetakse hommikul koos hommikusöögiga või pärast seda, et saavutada piisavalt pikk toimeaeg ja vältida kõrgeid plasmakontsentratsioone. Metüülfenidaatvesinikkloriid imendub Medikinet XL'ist palju kiiremini, kui ravimit võtta tühja kõhuga. Sellisel juhul ei pruugi vabanemine olla piisavalt pidev. Seetõttu ei tohi Medikinet XL'i ilma toiduta võtta.

Medikinet XL sisaldab kiire vabanemisega komponenti (50% annusest) ja modifitseeritud vabanevat komponenti (50% annusest). Järelikult Medikinet XL 10 mg sisaldab 5 mg kiire vabanemisega metüülfenidaatvesinikkloriidi komponenti ja 5 modifitseeritud vabanevat metüülfenidaatvesinikkloriidi komponenti. Toimeaine pikema vabanemisega osa igast annusest on mõeldud ravivastuse säilitamiseks kogu päraselõunaks, mistõttu keskpäevast annust ei ole vaja võtta. See on valmistatud nii, et vabastab toimeaine terapeutilises plasmakontsentratsioonis ligikaudu 8 tunniks, see vastab ligikaudu pigem koolipäeva kui kogu päeva kestvusele (vt lõik 5.2). Näiteks 20 mg Medikinet XL on mõeldud selleks, et see asendata metüülfenidaatvesinikkloriidi kiire vabanemisega 10 mg tablettide võtmisega hommikul ja 10 mg võtmisega lõunaajal.

Metüülfenidaatvesinikkloriidi kasutavad patsiendid:

Patsiente, kes kasutavad toimeaine kiire vabanemisega metüülfenidaatvesinikkloriidi ravimvormi, võib üle viia milligrammekvivalendi alusel Medikinet XL päevasele annusele.

Medikinet XL'i ei tohi võtta hommikul liiga hilja, sest see võib põhjustada unehäireid. Kuid kui ravimi toime kaob liiga vara õhtul, võib käitumishäire uuesti vallanduda.

Väike annus metüülfenidaatvesinikkloriidi manustatuna toimeaine kiire vabanemisega tabletina päeva

teises pooles võib aidata seda probleemi lahendada. Sellisel juhul tuleb kaaluda asjaolu, et sümptomite adekvaatne kontrolli all hoidmine saavutatakse toimeaine kiire vabanemisega tableti kaks korda päevas manustamisega.

Väikese õhtuse lisaannuse manustamise poolt- ja vastuargumente toimeaine kiire vabanemisega tablettina tuleb kaaluda uinumishäirete tekke suhtes.

Ravi Medikinet XL'iga ei tohiks jätkata, kui lisaks vajatakse hilist annust metüülfenidaatvesinikkloriidi kiire vabanemisega tabletiga, välja arvatud juhul, kui on teada, et seda sama lisaannust vajati ka tavapärase, toimeaine kiire vabanemisega ravimvormiga ekvivalentses hommikusöögi/lõunasöögi ajal manustatavas annuses.

Kasutada tuleks annustamisskeemi, millega saavutatakse rahuldav kontroll haiguse sümptomite üle väikseima ööpäevase annusega.

Kui vajatakse annuseid, mida selle ravimiga ei ole võimalik manustada, on olemas ka selle ravimi teised tugevused ning teised metüülfenidaati sisaldavad ravimid.

Metüülfenidaatvesinikkloriidi maksimaalne ööpäevane annus on 60 mg.

Pikaajaline (kauem kui 12 kuud) kasutamine lastel ja noorukitel

Metüülfenidaadi pikaajalise kasutamise ohutust ja tõhusust ei ole kontrollitud uuringutes süstemaatilisel uuritud. Metüülfenidaat-ravi kasutamise kestus ei tohiks ja ei peaks olema määramatu. 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

Metüülfenidaat ei ole mõeldud kasutamiseks ATH-ga täiskasvanutel. Ohutus ja tõhusus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

Eakad patsiendid

Metüülfenidaati ei tohiks eakatel patsientidel kasutada. Ohutus ja tõhusus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

Alla 6-aastased lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne

Medikinet XL'i tuleb anda hommikul koos **hommikusöögiga** või **pärast sööki**.

Kapslid tuleb neelata alla tervelt koos vedelikuga või võib ka kapsli avada ja sisu puistata vähesesse kogusesse (nt teelusikatäis) õunapüreesse või jogurtisse ja see koheselt sisse anda, mitte jätta seisma. Kui ravim võetakse sisse lisatuna õunapüreele või jogurtile, tuleks peale juua natuke vedelikku, nt vett. Kapsleid ja kapsli sisu ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Glaukoom.
- Feokromotsütoom.
- Kasutamine koos mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega või minimaalselt 14 päeva jooksul seda tüüpi ravimitega ravi lõpetamisest, kuna võib tekkida hüpertensiivne kriis (vt lõik 4.5).
- Hüpertüreoidism või türeotoksikoos.
- Depressiooni, *anorexia nervosa*/anorektiliste häirete, enesetapukalduvuse, psühhootiliste sümptomite, raskekujuliste meeleoluhäirete, maania, 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, kardiomiopaatia, müokardiinfarkt, potentsiaalselt eluohtlikud arütmiaid ja ioonikanalite häired (ioonikanalite düsfunktsioonist põhjustatud häired).
- Olemasolevad peajuveresoonte häired, peaju aneurüsm, veresoonte häired, sh vaskuliit või insult.
- Anamneesis mao väljendunud anatsiidsus pH väärtusega üle 5.5, ravi H₂-retseptorite blokaatorite või antatsiididega.

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 (6...18-aastased).

Pikaajaline kasutamine (kauem kui 12 kuud) lastel ja noorukitel

Metüülfenidaadi pikaajalise kasutamise ohutust ja tõhusust 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, psühhhoos, maania, 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), peaks aeg-ajalt kontrollima ravimi pikaajalise kasutamise kasulikkust 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.

Kasutamine täiskasvanutel

Metüülfenidaat ei ole mõeldud kasutamiseks ATH-ga täiskasvanutel. Ohutus ja tõhusus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

Kasutamine eakatel

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

Kasutamine alla 6-aastastel lastel

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

Kardiovaskulaarne seisund

Patsientidelt, 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 kontrollgrupiga). Nende kardiovaskulaarsete toimete lühi- ja pikaajaline mõju lastele ja noorukitele ei ole teada, kuid kliinilise uuringu andmetes täheldatud toimete tõttu ei saa kliiniliste tüsistuste võimalust välistada. Ettevaatlik tuleb olla, kui ravitakse patsiente, kelle kaasuvaid haigusi võivad mõjutada vererõhu tõus või südame löögisageduse kiirenemine. Vt lõigust 4.3 teavet seisundite kohta, mille puhul metüülfenidaat-ravi on vastunäidustatud.

Kardiovaskulaarset seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Vererõhk ja südame löögisagedus tuleb fikseerida 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 stimulanter 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 peaaegu isheemiale. Nende sümptomite hulka võivad kuuluda raske peavalu, tuimus, nõrkus, halvatus ja koordinatsiooni-, 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 maniat ei esinenud, võivad olla tingitud metüülfenidaadi kasutamisest tavapärares annustes. Maniakaalsete või psühhootiliste sümptomite ilmnemisel tuleb tekkepõhjusena 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. Arst peab käitumishäiretega patsientidel hindama raviskeemi korrigeerimise vajadust, pidades silmas, et võib olla kohane annust üles- või allapole tiitrida. Kaaluda võib ka 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 kasutamist tuleb uurida perekonna anamneesi ja last kliiniliselt hinnata tikkide või Tourette'i sündroomi suhtes. 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/maania 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 osutada 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 ja 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 riskiga aineid kuritarvitavatele 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.

Sobiva 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).

Sportlased peavad teadma, et ravim võib anda anti-dopingu analüüsil positiivse tulemuse.

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.

Abiaine: sahharoos

See ravim sisaldab sahharoosi: harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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 ravis kasutatavate ravimite tõhusust.

Kasutamine koos vererõhku tõstvate ravimitega

Ettevaatus on vajalik patsientide korral, keda ravitakse metüülfenidaadi ja mõne teise potentsiaalselt

vererõhku tõstva ravimiga (vt ka lõik 4.4, kardiovaskulaarne seisund ja peajuveresoonte 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 toimel võivad psühhoaktiivsete ravimite, sh metüülfenidaadi, kesknärvisüsteemi kõrvaltoimed tugevneda. Seetõttu soovitatatakse 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)

Kooskasutamisel klonidiiniga on registreeritud tõsiseid kõrvaltoimed, sh äkksurma. Metüülfenidaadi 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 seostada farmakodünaamiliste koostoimete, kui teda manustatakse koos otseste ja kaudsete dopamiini agonistidega (sh DOPA ja tritsükliliste antidepressantidega) või dopamiini antagonistidega, sh antipsühhootikumidega.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Medikinet XL'i ei tohi võtta koos H₂-retseptori blokaatorite või antatsiididega, kuna need ravimid võivad põhjustada toimeaine suure koguse kiiremat vabanemist.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed metüülfenidaadi raseduseaegse kasutuse kohta on piiratud.

Spontaanselt on teatatud vastsündinute kardiorespiratoorse toksilisuse, eriti loote tahhükardia ja respiratoorse distressi üksikjuhtudest.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust ainult 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 kehakaalu langus, 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 toitmisest tulenevat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metüülfenidaat võib põhjustada pearinglust, unisust ja nägemishäireid, sh nägemiskohastumise raskusi, kahelinägemist ja nägemise hägustumist.

Medikinet XL 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 kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes kõrvaltoime teatistes täheldatud Medikinet XL'i kõrvaltoimeid, samuti neid kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses teiste metüülfenidaatvesinikkloriidi ravimvormidega. Kui Medikinet XL'i 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).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: nasofarüingiit

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, trombotsütopeeniline purpur

Teadmata: pantsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioneurootiline turse, anafülaktilised reaktsioonid, aurikulaarne turse, bulloossed seisundid, eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, nõgestõbi, kihelus, lööbed ja lööbimised

Ainevahetus- ja toitumishäired*

Sage: anoreksia, söögiisu vähenemine, kehakaalu ja pikkuse juurdekasvu mõõdukas pidurdumine pikaajalisel kasutamisel lastel*

Psühhiaatrilised häired*

Väga sage: unetus, närvilisus

Sage: anoreksia, emotsionaalne labiilsus, agressiivsus*, agiteeritus*, ärevus*, depressioon*, ärritus, ebatavaline käitumine

Aeg-ajalt: psühhootilised häired*, kuulmis-, nägemis- ja puutehallutsinatsioonid*, raev, suitsiidimõtted*, meeleolumuutused, tujukus, rahutus, üliemotsionaalsus, tikid*, olemasolevate tikkide või Tourette'i sündroomi süvenemine*, ülivälisus, unehäired

Harv: mania*, desorientatsioon, libiidohäired

Väga harv: suitsiidikatsed (sealhulgas täideviidud suitsiid)*, mööduv depressiivne meeleolu*, ebatavaline mõtlemine, apaatia, korduvkäitumine, liigne keskendumine

Teadmata: luulud*, mõtlemishäired*, segasus, sõltuvus. Kirjeldatud on kuritarvitamise ja sõltuvuse juhte sagedamini toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide korral (sagedus teadmata).

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: pearinglus, düskinesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, unisus

Aeg-ajalt: sedatsioon, treemor

Väga harv: krampid, koreoatetoidsed liigutused, pöörduv isheemiline neuroloogiline defitsiit

Maliigne neuroleptiline sündroom (teatud juhud olid puudulikult dokumenteeritud ja enamikul juhtudel said patsiendid ka teisi ravimeid, mille tõttu on metüülfenidaadi roll ebaselge).

Teadmata: tserebrovaskulaarsed häired* (sealhulgas vaskuliit, ajuhemorraagiad, tserebrovaskulaarne insult, tserebraalne arteriit, tserebraalne oklusioon), *grand mal*-tüüpi krampid*, migreen

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: kahelinägemine, hägune nägemine

Harv: silma akommodatsioonihäired, müdriaas, nägemishäired

Südame häired*

Sage: arütmia, tahhükardia, südamepekslemine

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Harv: stenokardia

Väga harv: südameseiskus, müokardiinfarkt

Teadmata: supraventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, ekstrasüstolid

Vaskulaarsed häired*

Sage: hüpertensioon

Väga harv: tserebraalne arteriit ja/või oklusioon, perifeerne külmatunne, Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha, farüngolarüngeaalne valu

Aeg-ajalt: düspnoe

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, ebamugavustunne kõhus ja oksendamine - esinevad tavaliselt ravi alguses ja sümptomeid võib leevendada ravimi võtmine koos toiduga, suukuivus

Aeg-ajalt: kõhukinnisus

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus

Väga harv: maksatalitluse häired, sealhulgas maksakooma

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: alopeetsia, kihelus, lööve, nõgestõbi

Aeg-ajalt: angioneurootiline turse, bulloossed seisundid, eksfoliatiiivsed nahareaktsioonid

Harv: hüperhidroos, makulaarne lööve, erüteem

Väga harv: multiformne erüteem, eksfoliatiiivne dermatiit, paikne ravimlööve

Teadmata: kuiv nahk

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: artralgia

Aeg-ajalt: lihasvalu, lihaste tõmblus

Väga harv: lihaskrampid

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: hematuuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: püreeksia, lastel pikaajalisel kasutamisel kasvu pidurdumine*

Aeg-ajalt: valu rindkeres, väsimus

Väga harv: äkiline südameseiskumine*

Teadmata: ebamugavustunne rindkeres, hüperpüreeksia

Uuringud

Sage: vererõhu ja südame löögisageduse muutused (tavaliselt kiirenemine)*, kehakaalu langus*

Aeg-ajalt: südamekahinad*, maksaensüümide aktiivsuse tõus

Väga harv: vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, vere bilirubiinisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu langus, leukotsüütide arvu muutused

* Vt lõik 4.4

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravimisel tuleb arvestada metüülfenidaadi viivitatud vabanemist sellest ravimvormist.

Nähud ja sümptomid

Ägeda üleannustamise (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, hüperpüreeksia, tahhükardia, südamepekslemine, südamerütmihäired, hüpertensioon, müdriaas ja limaskestade kuivus.

Ravi

Spetsiifiline antidoot Medikinet XL'i 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 agitatsiooni 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; hüperpüreeksia korral võib vajalik olla kehavälise jahutamise.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, psühhostimulaatorid, aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADH) raviks kasutatavad ained ja nootroopikumid; tsentraalse toimega sümptomimeetikumid.
ATC-kood: N06BA04

Toimemehhanism: Medikinet XL on kerge KNS stimulant enam väljendunud toimega vaimsele kui motoorsele aktiivsusele. Toimemehhanism inimesel ei ole veel täielikult selge, kuid toime aluseks arvatakse olevat kortikaalne stimulatsioon ja võimalus stimuleerida retikulaarset aktivatsioonisüsteemi. Toimemehhanism, mille kaudu Medikinet XL omab mõju laste vaimsetele ja käitumuslikele omadustele, ei ole selge, samuti puuduvad kokkuvõtavad tõenduspõhised materjalid, mis näitaks, kuidas need toimed on seotud kesknärvisüsteemi seisundiga. Arvatakse, et ta võib blokeerida noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde presünaptilistest neuronitest ning suurendada nende monoamiinide vabastamist ekstraneuronaalsesse ruumi. Medikinet XL on metüülfenidaadi d- ja l-treisomeeride ratseemiline segu. D-isomeer on farmakoloogiliselt aktiivsem kui l-isomeer.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Medikinet XL'il on plasmaprofiil, mis näitab toimeaine kahefaasilist vabanemist, kiire esialgse kontsentratsiooni tõusuga nagu see esineb metüülfenidaatvesinikkloriidi toimeaine kiire vabanemisega tabletil ja seejärel teise aeglase tõusuga, ligikaudu 3 tundi hiljem, millele järgneb aeglane järk-järguline kontsentratsiooni langus.

Võetuna täiskasvanute poolt hommikul pärast hommikusööki, laguneb toimeaine kiire vabanemisega kapsel kiiresti ja selle tulemusel tekib esialgne plasmakontsentratsiooni maksimum. Pärast mao läbimist ja jõudmist peensoolde vabaneb kõvakapslist pika vabanemisega metüülfenidaatvesinikkloriidi portsjon. Selle tulemusel tekib 3...4 tunnine platoofaas, mille vältel kontsentratsioon ei lange alla 75% kontsentratsioonimaksimumist. Metüülfenidaatvesinikkloriidi kogus, mis imendub üks kord ööpäevas manustamisel, on võrdne toimeaine kiire vabanemisega tavapärase ravimvormi kaks korda ööpäevas manustamisega.

Medikinet XL'is on kombineeritud toime kiire alguse faas koos pikaajalise terapeutilise nivoo hoidmise faasiga.

Pärast Medikinet XL 20 mg ühekordse päevaannuse manustamist hommikueine järgselt saadi mõõtmisel järgmised farmakokineetilised parameetrid:

$c_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$, $t_{\max} = 2,75 \text{ h}$, $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$ and $t_{1/2} = 3,2 \text{ h}$.

Kontsentratsiooni-kõvera alune pindala (AUC), ja ka plasmakontsentratsiooni maksimum on annusega proportsionaalsed.

Toidu mõju

Ravimi võtmine koos kõrge rasvasisaldusega toiduga pikendab imendumise aega (T_{\max}) ligikaudu 1,5 tundi. Medikinet XL'i biosaadavuses erinevusi manustatuna tavalise või kõrgekalorilise hommikusöögiga ei ole. Plasma kontsentratsioonikõver näitab imendumise kiiruse ja ulatuse osas samasugust ekspositsiooni.

Vajalik on võtta Medikinet XL'i koos hommikusöögiga või pärast seda. Toit mõjutab ravimi toimet ja aeglustab seda märkimisväärselt. See õigustab annustamist koos toiduga. Soovitused toidu tüübi osas ei ole vajalikud. Manustamisel ilma toiduta kaasub risk toime vähenemisele.

Väljapuistatud ravimi manustamine

C_{\max} , T_{\max} ja AUC Medikinet XL kapslite väljapuistatud sisul on omastatavuse poolest sarnased (bioekvivalentsed) terve kapsli omale. Seetõttu võib Medikinet XL'i manustada terve kapslina või avada kapsel ja neelata selle sisu koheselt ilma katki närimata, koos õunapüree või mõne muu sarnase

pehme toiduga alla.

Vanus

Medikinet XL'i farmakokineetikat ei ole uuritud alla 6-aastastel lastel.

Süsteemne omastatavus

Tänu ulatuslikule esmasele maksapassaažile on ravimi süsteemne omastatavus ligikaudu 30% (11...51%) manustatud annusest.

Jaotumine

Veres jaotuvad metüülfenidaat ja tema metaboliidid plasmasse (57%) ja erütrotsüütidesse (43%). Metüülfenidaadil ja tema metaboliitidel on madal valkudega seonduvus (10...33%). Jaotusruumala pärast ühekordset intravenoosse annuse manustamist on 2,2 l/kg ($2,65 \pm 1,1$ l/kg d-metüülfenidaadil ja $1,8 \pm 0,9$ l/kg l-metüülfenidaadil).

Eritumine

Metüülfenidaat elimineerub plasmast poolväärtusajaga ligikaudu 2 tundi. Keskmise kliirensi pärast ühekordset intravenoosse annuse manustamist on 0,565 l/h/kg ($0,40 \pm 0,12$ l/h/kg d-metüülfenidaadil ja $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg l-metüülfenidaadil). Pärast suukaudset manustamist eritub 48...96 tunni jooksul uriiniga ligikaudu 78...97 % annusest ja 1...3 % roojaga metaboliitidena. Ainult väike osa (< 1%) metüülfenidaati eritub uriiniga muutumatul kujul. Suur osa intravenoossest annusest (89 %) elimineerub uriiniga 16 tunni jooksul, oletatavasti sõltumata pH väärtusest, nagu ritaliinhape.

Metüülfenidaadi farmakokineetika ei erine hüperkineetilise häire/ATHga lastel ja testitud tervetel täiskasvanutel. Metüülfenidaadi farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud alla 6-aastastel lastel või üle 65-aastastel eakatel.

Ritaliinhappe renaalne eliminatsioon võib neerufunktsioonihäire korral langeda.

Suurem osa manustatud annusest eritub uriiniga 2-fenüül-2-piperidüül-äädikhappena (PPAA, 60...86%).

Patsientide erigrupid

Metüülfenidaadi farmakokineetilistes omadustes märgatavaid erinevusi hüperaktiivsete laste ja tervete täiskasvanud vabatahtlike vahel ei ole.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientide eliminatsioonandmed näitavad, et muutumatu metüülfenidaadi renaalne ekskretsioon vaevalt et üldse väheneb neerufunktsiooni häire olemasolul.

Kuigi PPAA renaalne ekskretsioon võib olla langenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantseroogeensus

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

Metüülfenidaat ei mõjutanud väikese kliinilise annuse korduval kasutamisel 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

Kapsli sisu:

Suhkrusfäärid (sahharoos ja maisitärklis)
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Talk
Trietüültsitraat
Polüvinüülalkohol
Makrogool 3350
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat
Simetikoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Metüütselluloos
Sorbiinhape
Indigokarmiin (E132)

Kapsli kest:

Želatiin
Titaandioksiid (E 171)
Naatriumlaaurüülsulfaat
Puhastatud vesi

Medikinet XL 10 mg ja 20 mg kapsli kest sisaldab lisaks:
Erütrosiin (E 127)
Patentsinine V (E 131)

Medikinet XL 30 mg ja 40 mg kapsli kest sisaldab lisaks:
Erütrosiin (E 127)
Must raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis 28 või 30 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit PVC/PVdC läbipaistvates blistrites, kaetud kuumsuletud alumiiniumfooliumiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 705610
10 mg: 705110
20 mg: 705010
30 mg: 705310
40 mg: 705710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.09.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Raviametis kinnitatud jaanuaris 2014