RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medikinet 5 mg, tabletid
Medikinet 10 mg, tabletid
Medikinet 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Medikinet 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 5 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 4,35 mg metüülfenidaadile.
Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 42,28 mg laktoosi

Medikinet 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 10 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 8,65 mg metüülfenidaadile.
Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 40,85 mg laktoosi

Medikinet 20 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 20 mg metüülfenidaatvesinikkloriidi, mis vastab 17,3 mg metüülfenidaadile.
Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 38,48 mg laktoosi

INN. *Methylphenidatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Medikinet 5 mg tabletid
Valged, ümmargused tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel ja sälgud servades, mõlemale poole poolitusjoont on sisse pressitud märgis ”S”
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Medikinet 10 mg tabletid
Valged, ümmargused tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel ja sälgud servades, mõlemale poole poolitusjoont on sisse pressitud märgis ”M”
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Medikinet 20 mg tabletid
Valged, ümmargused tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel ja sälgud servades, mõlemale poole poolitusjoont on sisse pressitud märgis ”L”
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

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

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 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
Ravi alguses metüülfenidaadiga on vajalik ettevaatlik annuse tiitrimine.

Soovitatav 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.
Eesmärgiks on saavutada annustamise skeem, mis tagab sümptomite rahuldava kontrolli väikseima päevaannusega.

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

Hüperkineetilise häire/ATH ravis tuleb ajad, mil Medikinet'i annus tuleb anda, valida selliselt, et see tagaks parima toime ajal, mil seda kõige enam vajatakse võitlemaks kooli ja sotsiaalsete käitumisraskustega.

Vältimaks uinumishäireid ei soovitata kaht viimast annust üldiselt kuni 4 tundi enne uneaega anda. Kuid kui ravimi toime kaob liiga vara õhtul, võib käitumishäire uuesti vallanduda. .Väike õhtune lisaannus võib aidata seda problemi lahendada.
Väikese õhtuse lisannuse poolt- ja vastuargumente tuleb kaaluda unehäirete tekke suhtes.

Metüülfenidaadi 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 süstemaatiliselt 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 tohi eakatel patsientidel kasutada. Ohutus ja tõhusus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud.

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

Manustamisviis
Suukaudne
Tabletid tuleb neelata alla tervelt või poolitatult koos veega, kas koos söögiga või pärast sööki.

Söögi mõju metüülfenidaadi imendumisele Medikinet'i tablettidest ei ole uuritud; seetõttu ei saa toidu võimalikku mõju imendumisel välistada. Seetõttu on soovitatav, et Medikinet'i tablette tuleb võtta tavapärasel moel seoses söögiaegadega, st annused tuleb anda iga päev samadel aegadel, sõltuvalt söögiaegadest, soovitatavalt söögi ajal või kohe pärast sööki.

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, kardiomüopaatiad, müokardiinfarkt, potentsiaalselt eluohtlikud arütmiad jaioonikanalite häired (ioonikanalite düsfunktsioonist põhjustatud häired).
- Olemasolevad peaajuveresoonte häired, peaaju 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 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 juhistele ravi ajal 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, psühhoos, 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), peab 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 kasutavatel 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 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 tavapäraste 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, kardiomüopaatia, tõsised südame rütmihäired või teised tõsised südameprobleemid, mis võivad neil suurendada stimulantide kasutamisega seotud sümpatomimeetilisi toimeid.

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

Peaajuveresoonte häired
Vt lõik 4.3 peaajuveresoonte 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 peaaju 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 ilmnemine 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 peaaju 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 maania lastel ja noorukitel, kellel varasemalt psühhootilisi haigusi või maaniat ei esinenud, võivad olla tingitud metüülfenidaadi kasutamisest tavapärastes annustes. Maniakaalsete või psühhootiliste sümptomite ilmemisel 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 allapoole 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 tekke oht; 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 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.

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: laktoos

See ravim sisaldab laktoosi: harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi imendumishäirega 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 peaajuveresoonte 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 soovitatakse patsientidel ravi ajal alkoholi mitte kasutada.

Kasutamine koos toiduga
Uuringuid ei ole läbi viidud toidu võimaliku mõju kohta. Seepärast soovitatakse metüülfenidaadi tablette võtta standardsel viisil seoses toidukordadega, see tähendab, et annused tuleks võtta iga päev söögikordadega samadel aegadel, eelistatavalt koos toiduga või kohe pärast sööki (vt lõik 4.2).

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 koostoimetega, kui teda

manustatakse koos otseste ja kaudsete dopamiini agonistidega (sh DOPA ja tritsükliliste antidepressantidega) või dopamiini antagonistidega, sh antipsühhootikumidega..

4.6 Fertiilsus, 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 võib omada mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb nende võimalike toimete suhtes hoiatada ning soovitada, et nimetatud kõrvaltoimete tekkimisel peaksid nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Esinemissageduse hindamine:
väga sage (≥ 1/10)
sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000)
väga harv (< 1/10000)
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid
Sage: nasofarüngiit

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*, ärrituvus, ebatavaline käitumine
Aeg-ajalt: psühhootilised häired*, kuulmis-, nägemis- ja puutehallutsinatsioonid*, raev, suitsiidimõtted*, meeleolumuutused, tujukus, rahutus, üliemotsionaalsus, tikid*, olemasolevate tikkide või Tourette'i sündroomi süvenemine*, ülivalvsus, unehäired
Harv: maania*, 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, düskineesia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, unisus
Aeg-ajalt: sedatsioon, treemor
Väga harv: krambid, koreoatetoidsed liigutused, pöörduv isheemiline neuroloogiline defitsiit
Maliigne neuroleptiline sündroom (teatatud 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 krambid*, 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, eksfoliatiivsed nahareaktsioonid
Harv: hüperhidroos, makulaarne lööve, erüteem
Väga harv: multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, paikne ravimlööve
Teadmata: kuiv nahk

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused
Sage: artralgia
Aeg-ajalt: lihasvalu, lihaste tõmblus
Väga harv: lihaskrambid

Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: hematuuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Harv: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: püreksia, lastel pikaajalisel kasutamisel kasvu pidurdumine*
Aeg-ajalt: valu rindkeres, väsimus
Väga harv: äkiline südameseiskumine*
Teadmata: ebamugavustunne rindkeres, hüperpüreksia

Uuringud
Sage: vererõhu ja südame löögisageduse muutused (tavaliselt suurenemine)*, kehakaalu langus*
Aeg-ajalt: südamekahinad*, maksaensüümide aktiivsuse tõus
Väga harv: vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, vere bilirubiinisisalduse 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

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

Ravi
Spetsiifiline antidoot Medikinet'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; hüperpüreksia korral võib vajalik olla kehaväline jahutamine.
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 sümpatomimeetikumid.
ATC-kood: N06BA04

Toimemehhanism: Medikinet 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 omab mõju laste vaimsetele ja käitumuslikele omadustele, ei ole selge, samuti puuduvad kokkuvõtvad 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 on metüülfenidaadi d- ja l-stereoisomeeride ratseemiline segu. D-isomeer on farmakoloogiliselt aktiivsem kui l-isomeer.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Metüülfenidaat imendub kiiresti ja peaaegu täielikult. Tänu ulatuslikule esmasele maksapassaažile on absoluutne biosaadavus madal, ainult 30 % (11…51 %) manustatud annusest. Imendumine kiireneb kui ravimit võetakse koos söögiga, kuid see ei mõjuta kogu imendunud kogust. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 7 ng/ml saabub vahemikus 1…2 tundi pärast 10 mg manustamist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon varieerub individuaalselt suuresti.

Plasmakontsentratsiooni väärtuses on märkimisväärsed inter- ja intraindividuaalsed varieeruvused, mis annavad küll terapeutilise toime kohta vähe lõplikke andmeid. Suhteliselt lühike poolväärtusaeg korreleerub hästi toimeajaga, mis on 1...4 tundi.

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±1,1 l/kg d-metüülfenidaadil ja 1,8 ± 0,9 l/kg l-metüülfenidaadil).

Biotransformatsioon
Metüülfenidaadi biotransformatsioon on kiire ja ulatuslik. 2-fenüül-2-piperidüül äädikhappe (PPAA) plasmakontsentratsiooni maksimum tekib ligikaudu 2 tundi pärast metüülfenidaadi manustamist ja on 30...50 korda kõrgem kui muutumatu substantsi oma. PPAA poolväärtusaeg on ligikaudu 2 korda pikem kui metüülfenidaadil ja keskmine süsteemne kliirens on 0,17 l/h/kg. Määratavad on ainult

väikesed kogused hüdroksüleeritud metaboliite (nt hüdroksümetüülfenidaat ja hüdroksüritaliinhape). Terapeutiline aktiivsus avaldub ilmselt eelravimi kaudu.

Eritumine
Metüülfenidaat elimineerub plasmast poolväärtusajaga ligikaudu 2 tundi. Keskmine kliirens pärast ühekordset intravenoosse annuse manustamist on 0,565 l/h/kg (0,40± 0,12 l/h/kg d-metüülfenidaadil ja 0,73±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 ja 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 farmakokineetilisetes omadustes märgatavaid erinevusi hüperaktiivsete laste ja tervete täiskasvanud vabatahtlike vahel ei ole.
Normaalse neerufunktsiooniga patsientide eliminatsiooniandmed näitavad, et muutumatu metüülfenidaadi renaalne ekskretsioon vaevalt et üldse väheneb neerufunktsiooni häire olemasolul. Kuigi PPAA renaalne ekskretsioon võib olla langenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogeensus
Eluaegsetes kantserogeensuse 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

Mikrokristalliline tselluloos
Preželatiniseeritud maisitärklis
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Medikinet 5 mg tabletid
Karbid, mis sisaldavad 28 või 30 tabletti, mis on pakendatud PVC/PE/PVdC läbipaistmatutesse alumiiniumfooliumist blistritesse.

Medikinet 10 mg tabletid
Karbid, mis sisaldavad 28 või 30 tabletti, mis on pakendatud PVC/PVdC läbipaistmatutesse alumiiniumfooliumist blistritesse.

Medikinet 20 mg tabletid
Karbid, mis sisaldavad 28 või 30 tabletti, mis on pakendatud PVC/PE/PVdC läbipaistmatutesse alumiiniumfooliumist blistritesse.

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: 705210
10 mg: 705510
20 mg: 705410

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

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014