

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В
СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Разрешения за употреба за лекарствени продукти, съдържащи МЕТИЛФЕНИДАТ

Държава-членка (ЕС/ЕИП)	Притежател на разрешението за употреба	(Свободно избрано) Име	Съдържание (концентрация)	Лекарствена форма	Път на въвеждане
АТ - Австрия	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
АТ - Австрия	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
АТ - Австрия	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
АТ - Австрия	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
АТ - Австрия	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
АТ - Австрия	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
АТ - Австрия	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
АТ - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално приложение
АТ - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално приложение
АТ - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално приложение

	DE-58638 Iserlohn				
AT - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално приложение
AT - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
AT - Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
AT - Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
AT - Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	таблетка	перорално приложение
AT - Австрия	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	таблетка	перорално приложение
BE - Белгия	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение

BE - Белгия	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
BE - Белгия	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
BE - Белгия	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
BE - Белгия	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	таблетка	перорално приложение
BE - Белгия	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
BE - Белгия	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
BE - Белгия	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално приложение
BG - България	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
BG - България	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
BG - България	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение

CY - Кипър	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
CY - Кипър	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
CY - Кипър	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
CS - Чешка република	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	таблетка	перорално приложение
CS – Чешка република	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliša 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
CS – Чешка република	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliša 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
CS – Чешка република	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliša 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
DK - Дания	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
DK-Дания	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение

DK - Дания	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
DK - Дания	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denmark	Equasym	5 mg	Таблетки	Перорално
DK - Дания	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denmark	Equasym	10 mg	Таблетки	Перорално
DK - Дания	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denmark	Equasym	20 mg	Таблетки	Перорално
DK - Дания	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	Перорално
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20 mg	Таблетки	Перорално
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Твърди капсули, изменено освобождаване	Перорално
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Таблетки	Перорално

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Таблетки	Перорално
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Твърди капсули, изменено освобождаване	перорално
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
ES - Испания	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение

ES - Испания	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
ES - Испания	JANSEN CILANG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5mg	Таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Таблетки	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	Таблетки с удължено освобождаване	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prlongada	20 mg	таблетки с удължено освобождаване	перорално приложение
ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Таблетки с удължено освобождаване	перорално приложение

ES - Испания	Medice Arzneimittel Putter GmbH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Таблетки с удължено освобождаване	перорално приложение
ET – Естония	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
ET – Естония	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
ET – Естония	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
FI - Финландия	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FI - Финландия	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FI - Финландия	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FI - Финландия	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FI - Финландия	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	таблетка	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	таблетка	перорално

FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	таблетка	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално
FI - Финландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално
FR - Франция	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FR - Франция	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FR - Франция	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално

FR - Франция	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
FR - Франция	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	таблетка	перорално
FR - Франция	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	таблетка	перорално
FR - Франция	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	таблетка	перорално
FR - Франция	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
FR - Франция	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално

FR - Франция	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
FR - Франция	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10mg	таблетка	перорално
FR - Франция	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20mg	капсула с изменено освобождаване	перорално
FR - Франция	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30mg	капсула с изменено освобождаване	перорално
FR - Франция	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40mg	капсула с изменено освобождаване	перорално
HU - Унгария	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	таблетка	перорално
HU - Унгария	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	капсули с удължено освобождаване	перорално
HU - Унгария	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30mg	капсули с удължено освобождаване	перорално
HU - Унгария	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40mg	капсули с удължено освобождаване	перорално

IE - Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UNITED KINGDOM	Ritalin	10mg	Таблетка	Перорално
IE - Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UNITED KINGDOM	Ritalin LA	20mg, 30mg, 40mg	Капсули с изменено освобождаване	Перорално
IE - Ирландия	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18mg, 27mg 36mg, 54mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
IE - Ирландия	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5mg, 10mg, 20mg	Таблетки	Перорално
IE - Ирландия	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10mg, 20mg, 30mg	Капсули с изменено освобождаване	Перорално
IE – Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 5 mg tablets	5mg	Таблетки	Перорално
IE – Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 10 mg tablets	10mg	Таблетки	Перорално
IE - Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 20 mg tablets	30mg	Таблетки	Перорално
IE - Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	Перорално

IE - Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	Перорално
IE - Ирландия	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	Перорално
LV – Латвия	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
LV – Латвия	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
LV – Латвия	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
LV - Латвия	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, FINLAND,	Ritalin 10 mg	10mg	таблетки	перорално
LT – Литва	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
LT – Литва	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
LT – Литва	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение

PT - Португалия	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
PT - Португалия	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
PT - Португалия	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално приложение
PT - Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално приложение
PT - Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално приложение
PT - Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално приложение
PT - Португалия	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	Таблетка	Перорално приложение
PT - Португалия	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Таблетка	Перорално приложение
PT - Португалия	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Таблетка	Перорално приложение

RO Румъния	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Филмирани таблетки с удължено освобождаване	
RO Румъния	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Филмирани таблетки с удължено освобождаване	
RO Румъния	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Филмирани таблетки с удължено освобождаване	перорално
SE – Швеция	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
SE – Швеция	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	Перорално
SE – Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – таблетка 20, 30, 40 mg – капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
SE – Швеция	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	таблетка	перорално
SE – Швеция	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – таблетка 10, 20, 30, 40 – капсула с удължено освобождаване, твърда	перорално
UK – Обединено	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

кралство	SL1 3WE UNITED KINGDOM				
UK – Обединено кралство	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	КАПСУЛА С ИЗМЕНЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	КАПСУЛА С ИЗМЕНЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	КАПСУЛА С ИЗМЕНЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18MG	ТАБЛЕТКА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36MG	ТАБЛЕТКА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54MG	ТАБЛЕТКА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,	CONCERTA® XL	27MG	ТАБЛЕТКА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

кралство	BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM				
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10MG	КАПСУЛА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20MG	КАПСУЛА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30MG	КАПСУЛА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40MG	КАПСУЛА С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ, ТВЪРДА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	5MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

UK – Обединено кралство	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	10MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
UK – Обединено кралство	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	20MG	ТАБЛЕТКА	ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ
IS Исландия	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
IS Исландия	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
IS Исландия	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
IS Исландия	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Таблетка	Перорално
IS Исландия	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Таблетка	Перорално
IS Исландия	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Таблетка	Перорално
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Таблетка	Перорално

IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE – Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Таблетка	Перорално

	Germany				
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 10mg	11.56 mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11.56 mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18. mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
DE - Германия	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27. mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
DE - Германия	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36. mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално
DE - Германия	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54. mg	Таблетка с удължено освобождаване	Перорално

DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Таблетка	Перорално

DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20. mg	Таблетка	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда	Перорално

DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
DE - Германия	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално
EL - Гърция	JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICAL S.A.C.I EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121 Tel: +30-210-6140061 Fax: +30-210-6140072	CONCERTA®	18 MG 36 MG 54 MG	ТАБЛЕТКИ С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ	ПЕРОРАЛНО
EL - Гърция	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	ТАБЛЕТКИ	ПЕРОРАЛНО
EL - Гърция	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Капсули с изменено освобождаване, твърди	ПЕРОРАЛНО
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Таблетка 30	Перорално
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Таблетка с удължено освобождаване 30	Перорално
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Таблетка с удължено освобождаване 100	Перорално
MT - Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10mg	таблетка	перорално

MT - Малта	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда.	перорално
MT - Малта	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда.	перорално
MT - Малта	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Капсула с изменено освобождаване, твърда.	Перорално
MT - Малта	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
MT - Малта	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
MT - Малта	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
NL - Нидерландия	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално
NL -	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	капсули с изменено	перорално

Нидерландия	; 4822 NK BREDA/NL			освобождаване	
NL - Нидерландия	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	таблетки с удължено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	таблетки с удължено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	таблетки с удължено освобождаване	перорално

NL - Нидерландия	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	таблетки с удължено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	таблетки	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално
NL - Нидерландия	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	капсули с изменено освобождаване	перорално

NO Норвегия	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
NO Норвегия	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	таблетка	перорално
NO Норвегия	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	таблетка	перорално
NO - Норвегия	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	таблетка	перорално
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	капсула с изменено освобождаване, твърда	перорално
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - таблетка) (20 mg, 30 mg, 40 mg - капсула с изменено освобождаване, твърда)	перорално
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	таблетка	перорално

PL - Полша	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
PL - Полша	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
PL - Полша	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	таблетка	перорално приложение
PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	таблетка	перорално приложение
PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	таблетка	перорално приложение
PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	капсула с удължено освобождаване	перорално приложение

PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	капсула с удължено освобождаване	перорално приложение
PL - Полша	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	капсула с удължено освобождаване	перорално приложение
PL - Poland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	капсула с удължено освобождаване	перорално приложение
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Таблетки	Перорално
LU Люксембург	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
LU Люксембург	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
LU Люксембург	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
LU Люксембург	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	таблетки	перорално

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	таблетки	перорално
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Таблетки	перорално
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Капсули	Перорално
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Капсули	Перорално
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Капсули	Перорално
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Капсули	Перорално
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Таблетки с удължено освобождаване	Перорално приложение

SK – Словакия	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
SK – Словакия	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение
SK – Словакия	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Таблетка с удължено освобождаване	перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Въведение

На 22 юни 2007 г. Европейската комисия отправя искане за сезиране на СНМР по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за всички продукти съдържащи метилфенидат. ЕК счита, че трябва да бъдат разгледани някои опасения, свързани с безопасността, включително сърдечно-съдови и мозъчно-съдови нарушения, потенциално свързани с лечение с метилфенидат.

Метилфенидат е достъпен в Европа за лечение на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD) при деца на 6 и повече години в продължение на десетилетия. Това е амфетаминоподобно лекарство със статут на контролирано лекарство, което поставя ограничения по отношение на предписването и съхранението му.

Метилфенидат е посочен като част от цялостната програма за лечение на ADHD, при деца над 6-годишна възраст, при които терапията само с нелекарствени средства се оказва недостатъчно ефективна. Лечението трябва да се провежда под наблюдение от специалист по поведенчески нарушения в детска възраст. Лечението с лекарства обикновено се прекъсва по време или след пубертета.

ADHD се дефинира от „основни” симптоми на липса на внимание, свръхактивност и импулсивност. ADHD често се развива в комбинация с други заболявания (коморбидни) като неподчинение и други поведенчески нарушения, нарушения в обучението, напрегнатост, депресия, тикове и синдром на Туре. Въпреки че диагностичните критерии за ADHD изключват деца с нарушения в развитието като синдром на Аспергер, някои лекари твърдят, че тези състояния могат да съществуват едновременно.

Деца с тежък ADHD могат да развият ниска самооценка, емоционални и социални проблеми. ADHD също така може да има тежки ефекти върху обучението на детето. За някои от тези деца лечението с метилфенидат, заедно с други форми на лечение без лекарства, може да намали симптомите на хиперактивност и да подобри качеството на живот. Симптомите на ADHD могат да са налице в юношеска и зряла възраст и могат да бъдат свързани с продължаващи емоционални и социални проблеми, безработица, престъпност и злоупотреба с вещества.

2. Обобщение на безопасността

Лекарствените продукти, съдържащи метилфенидат, имат различен регулаторен статут в различните държави-членки на ЕС. Съществуват разлики по отношение наличността на продуктите в различните държави-членки и информацията за продуктите за различните лекарства.

Оценката на безопасността при тази процедура е фокусирана основно върху следните проблеми, потенциално свързани с лечението с метилфенидат: сърдечно-съдови рискове, мозъчно-съдови рискове, психиатрични разстройства, канцерогенност, влияние върху растежа и ефектите от продължителното лечение. Тези проблеми са дискутирани поотделно в следващите точки.

Информацията за продуктите на повечето лекарства съдържа важни елементи от горепосочените проблеми, свързани с безопасността на метилфенидат. Все пак, хармонизацията между продуктите се приема за една от главните цели на тази процедура, за да се гарантира еднакво ниво на здравна защита във всички държави-членки, където продукти, съдържащи метилфенидат, са разрешени за употреба.

2.1 Сърдечно-съдов риск

2.1.а Данни от клинични изпитвания

Като цяло данните относно сърдечно-съдови рискове от всички клинични проучвания на продукти, съдържащи метилфенидат, показва, че случаите на хипертония, ускорен пулс или аритмии (основно тахикардия) и удължен QT интервал са били основните докладвани сърдечно-съдови реакции. Анализът на представените от ПРУ данни показва големи различия в ефекта на метилфенидат върху кръвното налягане и сърдечната честота. Предадените анализи на анамнезите и съпровождащото лечение не предоставят убедителни доказателства за предсказуеми рискови фактори за сърдечно-съдови ефекти на метилфенидат. Метилфенидат има добре документиран ефект върху кръвното налягане и сърдечната честота (ускорен пулс, повишено кръвното налягане и тахикардия са признати нежелани събития на метилфенидат и са включени в информацията за продукта).

Въпреки че представените данни предполагат, че при повечето пациенти тези ефекти са обратими при прекъсване на терапията, липсват сигурни данни относно степента на въздействие на метилфенидат върху кръвното налягане и сърдечната честота, както и за дългосрочните ефекти или клиничните последици от тези ефекти върху сърдечно-съдовата система.

2.1.б Данни от спонтанни доклади

По време на процедурата ПРУ са помолени да предоставят данни от спонтанни доклади. Предадената информация за риска от сърдечно-съдови нарушения обхваща различни периоди на докладване. Въпреки че повечето доклади са за деца и възрастни, отчетен е по-висок от очаквания брой на случаите при възрастни (когато възрастта е съобщена) за всички ключови нежелани събития.

Като цяло съобщените сърдечно-съдови събития са основно сърдечни аритмии (вкл. тахикардия), хипертония, сърдечен арест, исхемия, удължаване на QT интервала с някои случаи на внезапна смърт. Когато е докладвана индикация, това основно е ADHD, но има и съществена част от доклади със съобщени други индикации.

В представените данни няма постоянна схема на дозиране или измерено време за поява на ефекта след приема на дозата.

Открит е сигурен признак за опасност от синдрома на Рейно и становището на CHMP е, че са налице достатъчно доказателства от прегледаната информация, за да се предполага причинно-следствена връзка между приложението на метилфенидат и тези реакции. Съответно от всички ПРУ се изисква да добавят феномена на Рейно към информацията за продуктите за всички продукти съдържащи метилфенидат.

2.1.в Предклинични данни

Представените предклинични данни за риска от сърдечно-съдови нарушения предполага, че метилфенидат не оказва ефект върху бързо действащите калиеви каналчета за насочения навътре към клетката изравняващ йонен поток (които имат значение за невроналната възбудимост и сърдечната честота) или върху продължителността на акционния потенциал. Все пак се приема за възможен симпатикомиметичен ефект върху сърдечно-съдовата система. В допълнение, има някои предклинични данни за пряко влияние на метилфенидат върху структурата на сърдечната тъкан. Прегледът на публикуваната литература и епидемиологичните данни стига до едно и също заключение.

2.1.г Цианоза

Няма предклинични данни или данни от клинични изпитвания за повишен риск от цианоза при лечение с метилфенидат. Има доклади след пускане на продукта в употреба за случаи на централна, периферна и неопределена цианоза. Информацията за продукта на повечето метилфенидат-съдържащи продукти в ЕС съдържа предупреждения за приложението при

пациенти със сърдечни нарушения и посочва много от докладваните с цианоза нарушения като възможни нежелани реакции в точка 4.8. Студенина на крайниците и синдром на Рейно също са посочени като възможни реакции в точка 4.8 на някои КХП за метилфенидат. От ПРУ се изисква да включат тези данни в информацията за продуктите, в които те липсват. ПРУ трябва строго да следят докладваните случаи на цианоза в бъдещи периодични актуализирани доклади за безопасност (PSURs), включително и като случаи за целево проследяване.

В заключение, относно сърдечно-съдовите рискове се приема, че съществува потенциален риск. По тази причина CHMP иска засилване на информацията за продукта, като дава съвет за оценка на пациентите преди започване на лечението, както и текущ скрининг и наблюдение по време на лечението с тези продукти (виж Приложение III). В допълнение, CHMP също иска използването на последователен и структуриран подход в бъдеще при оценка на информацията за безопасността в периодичните актуализирани доклади за безопасност (PSURs) и планове за управление на риска. Нещо повече, след като бъдат налични, резултатите от текущите проучвания по този проблем ще бъдат представени за оценка според изискването на CHMP (виж Приложение IV).

2.2 Мозъчно-съдов риск

Няма съобщени данни от предклинични проучвания във връзка с този риск.

Основните мозъчно-съдови събития от клинични изпитвания са мигрена с по-висока честота при групата лекувана с метилфенидат в сравнение с тези приемащи плацебо. Не са установени други мозъчно-съдови нарушения при деца, съобщени от клинични изпитвания.

Прегледът на ПРУ на спонтанни данни след пускане на продукта в употреба показва, че мозъчно-съдовите събития от спонтанни доклади се състоят основно от следните случаи: мозъчно-съдови инциденти, удар, мозъчен инфаркт и мозъчна исхемия, както и няколко случая на други събития. Има недвусмислени случаи без анамнеза за мозъчно-съдови нарушения, докладващи за мозъчен инфаркт и запушване на мозъчна артерия, дясна церебрална оклузия и случай на мозъчна исхемия. Представените данни предполагат, че събитията настъпват в рамките на препоръчителните дозировки.

В заключение, както бе изискано от CHMP, съответните точки от информацията за продукта са изменени, за да се хармонизира информацията за безопасността по отношение на мозъчно-съдовия риск. CHMP също иска използването на последователен и структуриран подход в бъдеще при оценка на информацията за безопасността в периодичните актуализирани доклади за безопасност (PSURs) и планове за управление на риска. В допълнение, след като бъдат налични, резултатите от текущите проучвания по този проблем ще бъдат представени за оценка според изискването на CHMP (виж Приложение IV).

2.3 Психиатричен риск

Психиатричните нежелани събития свързани с метилфенидат, съобщени от клиничните изпитвания включват агресия, буйно поведение, психоза, мания, раздразнителност и склонност към самоубийство. Информацията за оттегляне на лекарството, където е представена, предполага, че метилфенидат може да е причина за развитието на сериозни психиатрични разстройства.

Най-често съобщаваните психиатрични нежелани събития от спонтанни доклади, представляващи интерес, са нарушения в поведението и мисленето, ярост, враждебност, агресия, възбуда, тикове, раздразнителност, напрегнатост, плач, депресия, сънливост, усилване на ADHD, психомоторна свръхактивност, емоционални нарушения, ярост, нервност, психотични разстройства, резки промени в настроението, мисли за смърт, obsесивно-компулсивно разстройство, личностни промени/разстройства, неспокойствие, състояние на обърканост, халюцинации, летаргия, параноя и склонност към самоубийство.

Преглед на предклиничните данни за отговора на лечението показва, че метилфенидат причинява поведенчески промени при модели с животни основно под формата на свръхактивност и стереотипно поведение.

Данните от литературата също предполагат, че метилфенидат може да засили психичните разстройства при пациенти с ADHD. Отбелязана е и трудността при определянето на ефектите на метилфенидат в повечето изследвания поради съвместната проява на ADHD с други психиатрични разстройства.

Прегледът на цялата налична информация показва, че по-специфичните термини „свръхфокусиране” и „повторяемост на поведението” отразяват наблюдаваните ефекти на метилфенидат и трябва да бъдат добавени като възможни нежелани реакции в информацията за продукта. В допълнение, резултатите от текущото проучване за склонност към самоубийство ще бъдат предадени веднага след като бъдат готови и ПРУ се ангажира да проучи психиатричните резултати при бъдещо на дългосрочно проучване.

2.4 Ефекти върху растежа

Някои данни от предклиничните проучвания показват влияние на метилфенидат върху растежа, половото съзряване и свързаните хормони, както и влияние върху развитието. Все пак, тези данни нямат повторяемост при всички разглеждани проучвания.

Завършените клинични проучвания предоставят разнородни заключения за ефектите на метилфенидат върху растежа и половото съзряване. В литературата има противоречиви данни по отношение на ефектите на метилфенидат върху растежа и половото съзряване. Текущите проучвания върху растежа и половото съзряване би трябвало да предоставят добре обосновани данни за тези възможни рискове.

Като цяло може да се заключи, че точният механизъм на възникване на ефектите на метилфенидат върху растежа остава неясен. Информациите за продуктите на всички метилфенидат-съдържащи продукти включват свързани с това предупреждения в точка 4.4 на КХП. Текстът се различава при различните ПРУ, но препоръката за оценка на началната точка и мониторинга на растежа е налице при всички продукти.

Поради това СНМР се съгласява, че с цел да осигури минимален ефект върху растежа, КХП и листовките трябва да включват подобрени и хармонизирани предупреждения, ръководства за наблюдение (честота на наблюдението, метод на измерване) и мерки, които да бъдат предприети. В допълнение СНМР изисква провеждането на нови проучвания на дългосрочните ефекти върху развитието. ПРУ се ангажират с изпълнението на поставените задачи.

2.5 Левкемия

Скорошни данни от проучване случай-контрола показват потенциално завишен риск от лимфоцитна левкемия при използване на метилфенидат, като на ПРУ е наложено да проучат тези данни. ПРУ представят данни, подкрепящи схващането, че няма предклинични или клинични доказателства за значим канцерогенен риск свързан с метилфенидат. Метилфенидат може да има известна активност като канцероген, който не въздейства върху генетичния материал при миши черен дроб, все пак ограничените анализи при хора не предполагат, че този ефект е възпроизводим при хора изложени на терапевтични дози.

Наскоро публикуваното ретроспективно разглеждане случай-контрола на документите на повече от 35 000 пациента не показва нито средна, нито силна зависимост между приложението на метилфенидат и риска от рак при деца за нито едно от 18 определени места за канцерогенеза. Само това проучване дава потенциален сигнал за риск от левкемия при приложение на метилфенидат, въпреки ограниченията на данните, както бе дискутирано от авторите и ПРУ.

Когато бъде завършено, текущото цитогенетично проучване може да даде отговори. Когато резултатите са готови ПРУ ще ги предадат за оценка. СНМР одобрява настоящите инициативи за по-нататъшна оценка на канцерогенните рискове на метилфенидат.

2.6 Ефекти при дългосрочно лечение

Предадените предклинични данни показват наличие на различен ефект при остро спрямо хронично лечение с метилфенидат, поради различна експресия на гени свързани с невронална пластичност, различен ефект от излагане на метилфенидат при подрастващи спрямо възрастни, с оглед експресия на централни невротрансмитерни рецептори и ефекта върху преживяемостта на нови мозъчни клетки при лечение на възрастни.

Освен проблема с растежа, има недостатъчно клинични и фармакоепидемиологични данни за ефектите от дългосрочното лечение с метилфенидат в ЕС, по отношение на сърдечно-съдови, мозъчно-съдови, психиатрични или други дългосрочни рискове.

Широко прието е (от преглед на литературата), че дългосрочната безопасност и ефективност на метилфенидат не са окончателно доказани в подходящо организирани и проведени проучвания.

ПРУ се ангажират да изследват възможността за дългосрочно проучване на развитието при деца и да предоставят доклад от проучването, според изискването на СНМР.

2.7 Приложение не по предназначение/злоупотреба/отклонение за незаконна употреба

Значимите рискове от приложение не по предназначение, злоупотреба и отклонение за незаконна употреба се извеждат от предадените данни. Събирателни прегледи показват, че голяма част от анализираниите пост-маркетингови случаи са при приложение, което не е свързано с лечение на ADHD. При някои от тези състояния приложението на метилфенидат не се препоръчва или е противопоказно.

Метилфенидат не е показан за приложение при пациенти, които могат да проявяват някои симптоми на ADHD, но не са били официално диагностицирани. Поради това е необходимо подобряване на информацията за продукта и даване на насоки за правилно приложение на лекарите, които го изписват. ПРУ се ангажират да разпространят образователни материали за насоки на лекарите. В допълнение ПРУ се ангажират да проведат проучвания за лекарствено приложение във всички държави-членки на ЕС, за да изследват нивото на злоупотреба с лекарството, според изискването на СНМР.

2.8 Бременност и кърмене

Безопасността на приложението на метилфенидат-съдържащи продукти по време на бременност и кърмене се разглежда от СНМР и се дискутира допълнително от работната група по безопасността през декември 2008 г. Като цяло няма признаци за тератогенност при животни. КХП е изменена в съответствие с това.

3. Заключение и цялостна дискусия по безопасността.

Тази научна оценка за метилфенидат се прави след преглед на наличните данни от клинични изпитвания, предклинични проучвания, спонтанни доклади и публикувана литература.

Основната цел е оценка на сърдечно-съдовия риск на продукта при деца, но в допълнение са оценени и други рискове; мозъчно-съдов, влияние на растежа и дългосрочно лечение, психиатричният риск и потенциалният риск от левкемия.

След дискусиите в СНМР се постига съгласие, че все още са необходими данни за потенциалния ефект на метилфенидат върху сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития при дългосрочно приложение. В допълнение са необходими още данни за психиатричните резултати, както и за влиянието върху растежа и развитието при децата. Така че, тази информация е необходима, за да има яснота за лекарите изписващи лекарството и обществеността, чрез подобряване на формулировката в информацията за продуктите. В допълнение, текущите клинични проучвания изследващи тези проблеми и окончателните доклади ще бъдат предадени на регулаторните органи. ПРУ също така се ангажират да изследват дългосрочните ефекти върху детското развитие. Текущите клинични проучвания за полово съзряване също ще предоставят нови данни в този аспект.

По отношение на склонността към самоубийство, ПРУ се ангажират да използват сегашните знания и да извършат мета-анализ на наличните резултати от различни клинични проучвания.

В допълнение, трябва да се въведат мерки за минимизиране на риска, с оглед на непрекъснато разпознаване и оценка на потенциалните рискове. ПРУ се ангажират с изпълнението на поставените задачи.

Заклученията от този преглед довеждат до предложение от страна на СНМР за подобряване и хармонизация на съответната информация за продуктите, с включване на пре- и пост-лечебно наблюдение, обновяване на точките от КХП свързани с противопоказанията и предупрежденията, хармонизиране на информацията за нежеланите реакции, проверка на начина на дозировка и приложение, обновяване на информацията за приложение при бременност и кърмене.

Предложената актуализация на КХП е отразена в листовката. Листовката ще бъде изследвана за разбиране от потребителя и получените резултати ще бъдат предадени на регулаторните органи.

В допълнение, хармонизацията на подаването на PSURs и плановете за управление на риска от ПРУ ще осигури едновременно оценка на информацията за безопасността от държавите-членки чрез работна група по фармакологична бдителност (PhVWP) и ще се осигури непрекъснатостта на хармонизацията.

4. Полза/риск

Като се вземат предвид всички тези елементи, СНМР заключава, че съотношението полза/риск за метилфенидат-съдържащи продукти, при лечението на ADHD при деца на 6 и повече години, се смята за благоприятно и препоръчва запазване на Разрешението за употреба в съответствие с измененията на Кратката характеристика на продукта и листовката (изложена в Приложение III) за лекарствените продукти посочени в Приложение I.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти съдържащи метилфенидат по инициатива на Европейската комисия.
- Комитетът разглежда цялата налична представена информация за безопасността на метилфенидат-съдържащите продукти.
- Комитетът разглежда съотношението полза/риск за лекарствените продукти съдържащи метилфенидат при лечението на ADHD при деца на 6 и повече години и при възрастни в ЕС. Това включва оценка за въздействието на риска от сърдечно-съдови, мозъчно-съдови нарушения и психични разстройства на съотношението полза/риск. Рискът от канцерогенност, ефектите върху растежа и ефектите от дългосрочното лечение също са оценени.
- СНМР заключава, че информацията за всички метилфенидат-съдържащи продукти трябва да включва еднаква информация за безопасност и следователно препоръча хармонизация на съответните точки от кратките характеристики на продукта и листовките. Освен това, плановете за управление на риска за тези продукти трябва да бъдат хармонизирани.

Вследствие на това СНМР препоръчва запазване на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I, чиито изменения на съответните точки в кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ПОПРАВКИ В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (РДВХ)

Метилфенидат е показан като част от цялостна терапевтична програма за лечение на разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (РДВХ) при деца над 6 години, когато лечебните мерки се оказват недостатъчни. Лечението трябва да се провежда под наблюдението на специалист по поведенчески разстройства в детска възраст. Диагнозата се поставя съгласно критериите на DSM-IV или указанията в МКБ-10 и трябва да се основава на цялостна анамнеза и оценка на пациента. Диагноза не може да се постави при наличието само на един или повече симптоми.

Специфичната етиология на този синдром не е известна и няма нито един проведен диагностичен тест. Правилната диагноза изисква използването на медицински и специализирани психологически, образователни и социални ресурси.

Цялостната терапевтична програма обикновено включва психологически, образователни и социални мерки, както и фармакотерапия, и има за цел да стабилизира състоянието на деца с поведенчески синдром, характеризиращ се със симптоми, които може да включват хронична анамнеза на краткотрайна концентрация, разсеяност, емоционална лабилност, импулсивност, умерена до тежка хиперактивност, минимални неврологични белези и абнормна ЕЕГ. Способността за учене може да е, но може и да не е нарушена.

Лечението с метилфенидат не е показано при всички деца с РДВХ и решението за употребата на лекарството трябва да се основава на много задълбочено изследване на степента и хроничността на симптомите на детето, доколкото са свързани с възрастта му.

Правилното разпределение на образователния материал е от съществено значение, а психологическата намеса е принципно необходима. Когато лечебните мерки се окажат недостатъчни, решението да се предпише стимулант трябва да се основава на точна оценка на тежестта на симптомите на детето. Метилфенидат винаги трябва да се прилага по този начин в съответствие с лицензираните показания и съгласно ръководството за предписване/диагноза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на специалист по поведенчески разстройства в детска и/или юношеска възраст.

Преглед (скрининг) преди лечението

Преди да се предпише лекарството, трябва да се извърши основно изследване на състоянието на сърдечно-съдовата система на пациента, включващо измерване на кръвното налягане и сърдечния ритъм. В пълната анамнеза трябва да се снемат съпътстващите лечения, минали и настоящи паралелни телесни и психични заболявания или симптоми, фамилна анамнеза за внезапна сърдечна/необяснима смърт, регистриране на точния ръст и тегло преди лечението в диаграма на растежа (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дълготрайно проследяване

Растежът, психичното състояние и състоянието на сърдечно-съдовата система трябва непрекъснато да се следят (вж. точка 4.4).

- Кръвното налягане и пулсът трябва да се регистрират в диаграма при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това;
- Ръстът, теглото и апетитът трябва да се регистрират най-малко на всеки 6 месеца във водената диаграма на растежа;

- Развитието на нови или влошаването на съществуващи психични разстройства трябва да се проследява при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това и на всяка визита.

Пациентите трябва да се проследяват за риск от отклонение, неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат.

Повишаване (титриране) на дозата

Дозата трябва внимателно да се повишава в началото на лечението с метилфенидат. Повишаването (титрирането) трябва да започне от възможно най-ниската доза.

Може да се предлагат други количества на активното вещество в дозова единица от този медицински продукт, както и други продукти, съдържащи метилфенидат.

Максималната дневна доза метилфенидат е [да се попълни съгласно националните изисквания]

[Във всяка КХП на метилфенидат в ЕС, МАН трябва да опише конвертирането на дозата (между различните лекарствени форми) и етапите на титриране на дозата, които са приложими за различните лекарствени форми на лекарствените продукти, съдържащи метилфенидат]

Дългосрочна (повече от 12 месеца) употреба при деца и юноши

Безопасността и ефективността на продължителната употреба на метилфенидат не са систематично изследвани в контролирани проучвания. Лечението с метилфенидат не трябва и не е задължително да е неограничено. Обикновено може да се преустанови по време на пубертета или след него. Лекарите, които решат да прилагат метилфенидат за продължителни периоди от време (повече от 12 месеца) при деца и юноши с РДВХ, трябва периодично да изследват дългосрочната полза от лекарството за всеки отделен пациент с пробни периоди без приложение на лекарството, за да оценят функциите на пациента без фармакотерапия. Препоръчва се употребата на метилфенидат да се спира най-малко веднъж годишно, за да се оцени състоянието на детето (за предпочитане по време на училищните ваканции). Подобрението може да е налице, дори когато употребата на лекарството е временно или окончателно преустановена.

Намаляване на дозата и преустановяване на терапията

Лечението трябва да се спре, ако няма подобрение на симптомите след съответната промяна на дозата в рамките на 1 месец. В случай на парадоксално влошаване на симптомите или поява на други сериозни нежелани събития дозата трябва да се намали или терапията да се преустанови.

Възрастни

Метилфенидат не е разрешен за употреба при възрастни с РДВХ. Безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

Пациенти в старческа възраст

Метилфенидат не трябва да се прилага при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени.

Деца под 6 години

Метилфенидат не трябва да се прилага при деца под 6 години. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метилфенидат или към някое от помощните вещества
- Глаукома
- Феохромоцитом
- По време на лечение с неселективни необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО) или в срок от най-малко 14 дни след преустановяване на терапията с тези лекарства поради риск от хипертонична криза (вж. точка 4.5)
- Хипертиреоидизъм или тиреотоксикоза
- Диагноза или анамнеза за тежка депресия, анорексия нервоза/хранителни разстройства, склонност към самоубийство, психотични симптоми, тежки разстройства на настроението, мания, шизофрения, психопатия/гранично личностно разстройство
- Диагноза или анамнеза за тежко и епизодично (тип I) биполарно афективно разстройство (което не е добре контролирано)
- Минали сърдечно-съдови заболявания, включващи тежка хипертония, сърдечна недостатъчност, артериално оклузивно заболяване, ангина, вродена сърдечна недостатъчност с хемодинамично значение, кардиомиопатии, миокарден инфаркт, потенциално животозастрашаващи аритмии, както и каналопатии (нарушение, предизвикано от дисфункция на йонните канали)
- Минали сърдечно-съдови заболявания, церебрална аневризма, съдови аномалии, включително васкулит или инсулт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с метилфенидат не е показано при всички деца с РДВХ и решението за употребата на лекарството трябва да се основава на много задълбочено изследване на степента и хроничността на симптомите на детето, доколкото са свързани с възрастта му.

Дългосрочна употреба (повече от 12 месеца) при деца и юноши

Безопасността и ефективността на продължителната употреба на метилфенидат не са систематично изследвани в контролирани проучвания. Лечението с метилфенидат не трябва и не е задължително да е неограничено. Обикновено може да се преустанови по време на пубертета или след него. Пациентите на продължителна терапия (т.е. над 12 месеца) трябва да бъдат обект на внимателно дълготрайно проследяване в съответствие с насоките, дадени в точки 4.2 и 4.4 с оглед на състоянието на сърдечносъдовата система, растежа, апетита, рецидивирането или влошаването на минали психични разстройства. Психичните разстройства, които следва да се проследяват, са изброени по-долу и включват (но не само) двигателни и вокални тикове, агресивно или враждебно поведение, възбуденост, тревожност, депресия, психоза, мания, илюзии, раздразнителност, липса на спонтанност, затвореност и прекомерна персеверация.

Лекарите, които решат да прилагат метилфенидат за продължителни периоди от време (повече от 12 месеца) при деца и юноши с РДВХ, трябва периодично да изследват дългосрочната полза от лекарството за всеки отделен пациент с пробни периоди без приложение на лекарството, за да оценят функциите на пациента без фармакотерапия. Препоръчва се употребата на метилфенидат да се спира най-малко веднъж годишно, за да се оцени състоянието на детето (за

предпочитане по време на училищните ваканции). Подобрението може да е налице, дори когато употребата на лекарството е временно или окончателно преустановена.

Употреба при възрастни

Метилфенидат не е разрешен за употреба при възрастни с РДВХ. Безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Метилфенидат не трябва да се прилага при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефективността в тази възрастова група не са установени.

Употреба при деца под 6 години

Метилфенидат не трябва да се прилага при деца под 6 години поради липсата на данни за безопасността и ефективността в тази възрастова група.

Състояние на сърдечно-съдовата система

За пациентите, на които предстои лечение със стимулиращи лекарства, е необходима внимателна анамнеза (включително и проучване за фамилна анамнеза за внезапна сърдечна или необяснима смърт или злокачествена аритмия) и физикален преглед, за да се установи евентуално наличие на сърдечно заболяване, и те трябва да преминат допълнителни изследвания при специалист кардиолог, в случай че първоначалните резултати предполагат наличието на подобна анамнеза или заболяване. Пациентите, развили симптоми като палпитации, болки в гърдите при физическо натоварване, необясним синкоп, диспнея или други симптоми, предполагащи сърдечно заболяване по време на лечението с метилфенидат, трябва незабавно да преминат изследвания при специалист кардиолог.

Анализите на данни от клинични проучвания на метилфенидат при деца и юноши с РДВХ показват чести случаи на промени в диастолното и систолното кръвно налягане на пациенти, приемащи метилфенидат, с повече от 10 mmHg в сравнение с контролните пациенти. Краткосрочните и дългосрочните клинични резултати от тези ефекти върху сърдечно-съдовата система при деца и юноши не са известни, но не може да се изключи възможността от появата на клинични усложнения предвид ефектите, наблюдавани в данните от клиничните проучвания. **Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти, чието първоначално установено здравословно състояние може да бъде изложено на риск от повишаването на кръвното налягане или учестяването на сърдечния ритъм.** Вижте точка 4.3 за условия, при които лечението с метилфенидат е противопоказано.

Състоянието на сърдечно-съдовата система трябва внимателно да се следи. Кръвното налягане и пулсът трябва да се регистрират в диаграма при всяка промяна на дозата и най-малко на всеки 6 месеца след това.

Употребата на метилфенидат е противопоказана при анамнеза за някои сърдечно-съдови заболявания, **освен ако не се вземе препоръка от специалист по детска кардиология** (вж. точка 4.3).

Внезапна смърт и минали структурни сърдечни аномалии или други сериозни сърдечни нарушения

Съобщава се за внезапна смърт, свързана с употребата на стимуланти на централната нервна система в обичайни дози при деца, някои от които са със структурни сърдечни аномалии или други сериозни проблеми на сърцето. Въпреки че някои сериозни сърдечни проблеми може сами по себе си да представляват повишен риск от внезапна смърт, употребата на стимулиращи продукти не се препоръчва при деца или юноши с установени структурни сърдечни аномалии, кардиомиопатия, сериозни аномалии на сърдечния ритъм или други сериозни сърдечни проблеми, които може да ги постави в положение на повишена уязвимост към симпатомиметичните ефекти на стимулиращото лекарство.

Неправилна употреба и сърдечно-съдови реакции

Неправилната употреба на стимулантите на централната нервна система може да доведат до внезапна смърт и други сериозни сърдечно-съдови нежелани реакции.

Мозъчносъдови заболявания

За мозъчносъдовите състояния, при които лечението с метилфенидат е противопоказано, вижте точка 4.3. Пациентите с допълнителни рискови фактори (като анамнеза за сърдечно-съдово заболяване или съпътстващи лечения, повишаващи кръвното налягане) трябва на всяка визита след започване на лечението с метилфенидат да преминават преглед за неврологични признаци и симптоми.

Церебралният васкулит е много рядко срещана идиосинкратична реакция към излагането на метилфенидат. Съществуват малко доказателства за това, че пациентите с повишен риск могат да бъдат разпознати и първата проява на симптомите може да бъде първият признак за съществен клиничен проблем. Ранната диагноза, поставена на базата на висока степен на предположение, може да позволи навременното преустановяване на терапията с метилфенидат и ранно лечение. Затова трябва да се диагностицира всеки пациент, развил нови неврологични симптоми, които отговарят на церебрална исхемия по време на терапията с метилфенидат. Тези симптоми може да включват тежко главоболие, вцепененост, отпадналост, парализа и нарушение на координацията, зрението, говора, езика или паметта.

Лечението с метилфенидат не е противопоказано при пациенти с хемиплегична церебрална пареза.

Психични разстройства

Развитието на две или повече паралелни психични заболявания при РДВХ е често срещано явление и този факт трябва да се отчита, когато се предписват стимулиращи продукти. В случай на поява на психични симптоми или влошаване на минали психични разстройства не трябва да се прилага метилфенидат, освен ако ползите не са по-големи от рисковете за пациента.

При всяка промяна на дозата трябва да се следи за поява на нови или влошаване на минали психични разстройства, а след това най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита. Може да е уместно да се преустанови терапията.

Засилване на минали психотични или манийни симптоми

Приложението на метилфенидат при психотични пациенти може да засили симптомите на поведенческо смущение и мисловно разстройство.

Поява на нови психотични или манийни симптоми

Възникналите по време на лечение психотични симптоми (зрителни/осезателни/слухови халюцинации и илюзии) или мания при деца и юноши без анамнеза за психотични заболявания или мания може да са причинени от метилфенидат в обичайни дози. В случай на поява на манийни или психотични симптоми трябва да се отчете възможната причинна роля на метилфенидат и може да е уместно лечението да се преустанови.

Агресивно или враждебно поведение

Лечението със стимуланти може да причини поява или засилване на проявите на агресия или враждебност. Пациентите, лекувани с метилфенидат, трябва внимателно да се следят за поява или засилване на проявите на агресивно поведение или враждебност в началото на лечението, при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита. Лекарите трябва да преценяват нуждата от промяна на режима на лечение при пациенти с промяна в поведението.

Склонност към самоубийство

Пациентите, показващи суицидни идеи или поведение по време на лечението за РДВХ, трябва незабавно да бъдат прегледани от своя лекар. Трябва да се отчете влошаването на първоначално установеното психично състояние и на вероятната причинна роля на лечението с метилфенидат. Може да се наложи лечение на първоначалното психично заболяване и трябва да се обсъди възможно преустановяване на терапията с метилфенидат.

Тикове

Ефектът на метилфенидат е свързан с появата или влошаването на двигателни и вербални тикове. Съобщава се също и за случай на влошаване на синдрома на Туре. Трябва да се проучи фамилната анамнеза, а при деца лечението с метилфенидат трябва да е предшествано от клиничен преглед за тикове или синдром на Туре. Пациентите трябва редовно да се проследяват за поява или влошаване на тикове по време на лечението с метилфенидат.

Пациентите трябва да се проследяват при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца или на всяка визита.

Тревожност, възбуденост или напрегнатост

Ефектът на метилфенидат е свързан с влошаването на минали прояви на тревожност, възбуденост или напрегнатост. Употребата на метилфенидат трябва да е предшествана от клинична оценка на тревожността, възбудеността или напрегнатостта и пациентите трябва редовно да се проследяват за поява или влошаване на тези симптоми по време на лечението, при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца или на всяка визита.

Форми на биполарно разстройство

При употребата на метилфенидат за лечение на РДВХ при пациенти с паралелно биполарно разстройство (включително и нелекувано биполарно разстройство тип I или други форми на биполарно разстройство) трябва да се подхожда с особено внимание, тъй като е възможно това да предизвика появата на смесени/манийни епизоди у тях. Преди да започнат лечение с метилфенидат, пациентите със съпътстващи депресивни симптоми трябва да преминат преглед, за да се установи дали са изложени на риск от биполарно разстройство. Прегледът трябва да включва подробна анамнеза на психотичните заболявания, включително и фамилна анамнеза за случаи на самоубийство, биполарно разстройство и депресия. **Непрекъснатото дълготрайно проследяване е от съществено значение при тези пациенти (вж. „Психични разстройства” по-горе и точка 4.2).** Пациентите трябва да се проследяват за симптоми при всяка промяна на дозата, след което най-малко на всеки 6 месеца и на всяка визита.

Растеж

При продължителна употреба на метилфенидат при деца се съобщава за умерено бавно покачване на теглото и забавяне на растежа.

Ефектите на метилфенидат върху височината и теглото все още не са известни и се изучават.

По време на лечението с метилфенидат трябва да се следи растежът на пациентите. Ръстът, теглото и апетитът трябва да се регистрират най-малко на всеки 6 месеца в диаграма на растежа. Пациентите, чиито тегло или ръст не се покачват съгласно очакванията, може да се наложи да преустановят лечението.

Припадъци

Метилфенидат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Метилфенидат може да понижи конвулсивния праг при пациенти с анамнеза за припадъци, пациенти с минали ЕЕГ отклонения при отсъствие на припадъци и в редки случаи при пациенти без анамнеза за гърчове и без ЕЕГ отклонения. Ако честотата на припадъците се увеличи или се появят нови припадъци, терапията с метилфенидат трябва да се преустанови.

Злоупотреба, неправилна употреба и отклонение

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за риск от отклонение, неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат.

Метилфенидат трябва да се употребява с внимание при пациенти с наркотична или алкохолна зависимост поради риск от злоупотреба, неправилна употреба и отклонения.

Хроничната злоупотреба с метилфенидат може да доведе до изразена поносимост и психическа зависимост с различни степени на абнормно поведение. Възможна е появата на явни психотични епизоди особено в резултат на парентерална злоупотреба.

При вземането на решение за курса на лечение на РДВХ трябва да се вземе предвид възрастта на пациента, наличието на рискови фактори за разстройства със злоупотреба с наркотични вещества (като паралелно опозиционно-агресивно или поведенческо разстройство и биполарно разстройство). Препоръчва се особено внимание при емоционално нестабилни пациенти, например пациентите с анамнеза за наркотична или алкохолна зависимост, тъй като те може да увеличат дозата по своя инициатива.

Терапията с метилфенидат или други стимуланти може да не е подходяща за някои пациенти с висок риск от злоупотреба с наркотици и трябва да се предвиди лечение с нестимулиращи вещества.

Спиране на лекарството

Спирането на употребата на лекарството изисква внимателно наблюдение, тъй като това може да предизвика депресия, както и хронична свръхактивност. При някои пациенти може да се наложи продължително проследяване.

Спирането на злоупотребата с лекарството изисква внимателно наблюдение, тъй като може да се появи тежка депресия.

Умора

Метилфенидат не трябва да се използва за профилактика или лечение на нормални състояния на умора.

Помощни вещества: непоносимост към галактоза/захароза [да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и не трябва да се употребява от пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или неправилно усвояване на глюкоза-галактоза.

Този лекарствен продукт съдържа захароза и не трябва да се употребява от пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, неправилно усвояване на глюкоза-галактоза или захарозо-изомалтазна недостатъчност.

Избор на лекарствена форма на метилфенидат

Изборът на лекарствена форма на продукт, съдържащ метилфенидат, трябва да се направи от лекуващия специалист за всеки отделен пациент и зависи от планираната продължителност на ефекта.

Тест за наркотици в кръвта

Този продукт съдържа метилфенидат, който може да предизвика погрешен положителен резултат при лабораторни изследвания за амфетамини и по-специално с имунологичен тест.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Липсват данни за употребата на метилфенидат при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Влияние върху кръвната картина

Дългосрочната безопасност на лечението с метилфенидат не е напълно известна. В случай на левкопения, тромбоцитопения, анемия или други изменения, включително и измененията, показателни за сериозни бъбречни или чернодробни заболявания, трябва да се обсъди прекъсване на лечението.

Възможност за стомашно-чревна обструкция [да се попълни съгласно националните изисквания]

Тъй като {Търговска марка} таблетки са недеформируеми и не променят осезателно формата си в стомашно-чревния тракт, затова обикновено не трябва да се прилагат при пациенти с минали тежки стеснения на тракта (патологични или ятрогенни) или при пациенти с дисфагия или значително затруднено поглъщане на таблетките. В редки случаи се съобщава за обструктивни симптоми при пациенти със стеснение във връзка с поглъщането на лекарства в недеформируема лекарствена форма с удължено освобождаване.

Поради дизайна на удължено освобождаване {Търговска марка} таблетки трябва да се прилагат само при пациенти, които могат да ги поглъщат цели. Пациентите трябва да бъдат информирани, че {Търговска марка} таблетки трябва да се гълтат цели с помощта на течност. Те не трябва да се дъвчат, счупват или натрошават. Лекарството се съдържа в неабсорбируема капсула, която е предназначена да го освобождава с контролирана скорост. Капсулата на таблетката се изхвърля от организма, затова пациентите не трябва да се притесняват, ако случайно забележат в изпражненията си нещо, което прилича на таблетка.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Ефектът на метилфенидат върху плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарства не е известен. Затова се препоръчва да се внимава при комбинирането на метилфенидат с други лекарства, особено такива с тесен терапевтичен прозорец.

Метилфенидат не се метаболизира чрез цитохром P450 до степен от клинично значение. Не се очаква индукторите и инхибиторите на цитохром P450 да окажат влияние върху фармакокинетиката на метилфенидат. И обратно, d- и l-енантиомерите на метилфенидат не инхибират съответно цитохром P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A.

Според някои доклади обаче метилфенидат може да инхибира метаболизма на кумариновите антикоагуланти, антиконвулсантите (напр. фенobarбитал, фенитоин, примодон) и някои антидепресанти (трициклици и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин). Когато се започва или преустановява лечение с метилфенидат, е необходимо да се промени дозата на приеманите в момента лекарства и да се измерят техните плазмени концентрации (или времето на съсирване за кумарин).

Фармакодинамични взаимодействия

Антихипертонични медикаменти

Метилфенидат може да намали ефективността на лекарствата, използвани за лечение на хипертония.

Употреба с лекарства, повишаващи кръвното налягане

При пациентите, лекувани с метилфенидат, се препоръчва повишено внимание при употребата на други лекарства, които също повишават кръвното налягане (вж. също и разделите за състоянието на сърдечно-съдовата и мозъчносъдовата система в точка 4.4).

Поради вероятността от поява на хипертонична криза метилфенидат е противопоказан при пациенти, лекувани (в момента или през изминалите 2 седмици) с неселективни необратими MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

Употреба с алкохол

Алкохолът може да засили неблагоприятния ефект на психоактивните вещества върху централната нервна система, включително и на метилфенидат. Затова се препоръчва пациентите да се въздържат от употребата на алкохол по време на лечението.

Употреба с халогенни анестетици

Съществува риск от внезапно повишаване на кръвното налягане по време на операция. Ако операцията е планирана, лечението с метилфенидат не трябва да се прилага в деня на операцията.

Употреба с алфа-2 агонисти с централно действие (напр. клонидин)

Съобщава се за сериозни нежелани събития, включително и внезапна смърт, при едновременната употреба с клонидин. Безопасността на метилфенидат, прилаган едновременно с клонидин или други алфа-3 агонисти с централно действие, не е систематично изследвана.

Употреба с допаминергични лекарства

Препоръчва се особено внимание при приложението на метилфенидат с допаминергични лекарства, включително и антипсихотици. Тъй като едно от основните действия на метилфенидат е да повишава нивата на извънклетъчен допамин, той може да се отнесе към фармакодинамичните взаимодействия, когато се употребява едновременно с директни и индиректни допаминови агонисти (включително и дихидроксифенилаланин /DOPA/ и трициклически антидепресанти) или с допаминови антагонисти, включително и антипсихотици.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Има ограничено количество данни за употребата на метилфенидат при бременни жени.

Съобщени са спонтанни случаи на неонатална кардиореспираторна токсичност, по-точно тахикардия на фетуса и респираторен дистрес.

Проучванията при животни показват само репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Метилфенидат не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако е взето клиничното решение, че отлагането на лечението може да доведе по-голям риск за бременността.

Кърмене

Метилфенидат се открива в кърмата на жени, които са на лечение с метилфенидат.

Има едно съобщение за новородено, което показва неспецифично понижаване на теглото по време на експозиция, но се подобрява и наддава на тегло, след като майката прекъсва лечението с метилфенидат. Рискът за кърмачето не може да се изключи.

Трябва да се вземе решение за спиране на кърменето или за спиране на лечението с метилфенидат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за кърмещата майка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилфенидат може да причини замаяност, сънливост и зрителни нарушения, включително и затруднено фокусиране, диплопия и замъглено зрение. Той може да повлияе в известна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят за тези възможни ефекти и посъветвани, че ако се почувстват засегнати, те трябва да избягват потенциално опасните активности като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу показва всички нежелани лекарствени реакции (НЛР), наблюдавани при клинични проучвания и постмаркетингови спонтанни съобщения с {Търговска марка}, и тези, които са съобщени с други лекарствени продукти с метилфенидат хидрохлорид. Ако честотите на НЛР с {Търговска марка} и с другите лекарствени продукти с метилфенидат хидрохлорид се различават, от данните се използва по-високата честота.

Оценка на честота:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Назофарингит				
Нарушения на кръвта и лимфната система					Анемия, левкопения, тромбоцитопе ния, тромбоцитопе нична пурпура	Панцитоп ения
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствите лност като ангионевротич ен едем, анафилактични реакции, аурикуларен оток, булзни състояния, ексфолиативни състояния, уртикария, прурит, обриви и кожни ерупции			
Нарушения		Анорексия,				

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
на метаболизма и храненето*		намален апетит, умерено бавно покачване на теглото и ръста по време на продължителна употреба при деца*				
Психични нарушения*	Безсъние, нервност	Анорексия, афективна лабилност, агресия*, възбуденост*, тревожност*, депресия*, раздразнително ст, абнормно поведение	Психотични разстройства*,с лухови, визуални и осезателни халюцинации*, гняв, суицидни идеации*, промени в настроението, колебания в настроението, неспокойство, сълзливост, тикове*, влошаване на минали тикове на синдрома на Турет*, свръхбдително ст, нарушения на съня	Мания*, дезориен тация, смущени я в либидото	Опити за самоубийство (включително и извършено самоубийство)*, преходно депресивно настроение*, абнормни мисли, апатия, повтарящо се поведение, свръхконцент рация	Илюзии*, нарушено мислене*, състояние на обърканос т, описани са случаи на злоупотре ба и зависимос т по-често с лекарстве ни форми с незабавно освобожд аване.
Нарушения на нервната система	Главобол ие	Замаяност, дискинезия, психомоторна хиперактивнос т, сомнолентност	Седация, тремор		Гърчове, хореоатетозн и движения, обратим ишемичен неврологичен дефицит, малигнен невролептиче н синдром (МНС; докладите са непълни и в голяма част от случаите пациентите са приемали и други лекарства,	Мозъчнос ъдови увреждан ия* (включите лно и васкулит, мозъчни кръвоизли ви, мозъчни смущения , мозъчен артериит, оклузия на церебралн а артерия), гранд мал

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
					затова ролята на метилфенидат не е известна).	пристъпи *, мигрена
Нарушения на очите			Диплопия, замъглено зрение	Затрудне но визуално приспосо бяване, мидриаза , нарушен о зрение		
Сърдечни нарушения*		Аритмия, тахикардия, палпитации	Болки в гърдите	Ангина пекторис	Сърдечен арест, миокарден инфаркт	Суправен трикуларн а тахикарди я, брадикард ия, вентрикул арни екстрасис толи, екстрасис толи
Съдови нарушения *		Хипертония			Мозъчен артериит и/или оклузия, студени крайници, феномен на Raynaud	
Респираторн и, гръдни и медиастинал ни нарушения		Кашлица, фаринголаринг еална болка	Диспнея			
Стомашно- чревни нарушения		Болки в корема, диария, гадене, стомашен дискомфорт и повръщане [да се попълни съгласно националните изисквания] –	Запек			

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
		“често се появяват в началото на лечението и може да изчезнат при едновременен прием на храна”. Сухота в устата				
Хепато- билиарни нарушения			Покачване на чернодробните ензими		Нарушена чернодробна функция включително чернодробна кома	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, прурит, обрив, уртикария	Ангинеvротич ен едем, булозни състояния, ексфолиативни състояния	Хиперхи дроза, макуларе н обрив, еритема	Еритема милтиформе, ексфолиативе н дерматит, фиксирана лекарствена ерупция	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан		Артралгия	Миалгия, мускулни потръпвания		Мускулни спазми	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия			
Нарушения на възпроизвод ителната система и гърдата				Гинекома стия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, забавен растеж по време на продължителна употреба при деца*	Болки в гърдите, умора		Внезапна сърдечна смърт*	Дискомфо рт в гърдите, хиперпир ексия
Изследвания		Промени в кръвното налягане и	Сърдечен шум*, повишени		Увеличени стойности на алкалната	

Системо- органен клас	Нежелана лекарствена реакция					
	Честота					
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
		сърдечния ритъм (обикновено увеличение)* намалено тегло*	стойности на чернодробните ензими		фосфатаза в кръвта, увеличени стойности на билирубина в кръвта, намален брой тромбоцити в кръвта, абнормен брой на белите кръвни клетки	

*Вж.точка 4.4

4.9 Предозиране

При лечение на пациенти, приели свръхдоза, трябва да се има предвид забавеното освобождаване на метилфенидат от тази лекарствена форма.

Белези и симптоми

Острото предозиране, което често се дължи на свръхстимулиране на централната и симпатиковата нервна система, може да доведе до повръщане, възбуденост, тремор, хиперрефлексия, мускулни потръпвания, гърчове (може да последва кома), еуфория, обърканост, халюцинации, делир, потене, зачервяване, главоболие, хиперпирексия, тахикардия, палпитации, сърдечна аритмия, хипертония, мидриаза и сухота на лигавиците.

Лечение

Няма конкретен антидот при предозиране с метилфенидат.

Лечението се състои от подходящи поддържащи мерки.

Пациентът трябва да бъде защитен от самонараняване и външни стимули, които може да влошат вече наличната свръхстимулация. Ако белезите и симптомите не са много тежки и пациентът е в съзнание, стомашното съдържимо може да бъде евакуирано чрез предизвикване на повръщане или стомашна промивка. Преди да се пристъпи към стомашна промивка, трябва се осъществи контрол върху възбудата и припадъците, ако има такива, и да се осигури защита на дихателните пътища. Други мерки за детоксификация на червата включват приложение на активен въглен и пургатив. При наличието на тежка интоксикация трябва да се приложи внимателно титрирана доза бензодиазепин преди извършването на стомашната промивка.

Трябва да се осигурят интензивни грижи за поддържане на адекватна циркулация и респираторен обмен. При хиперпирексия може да се наложат външни процедури за охлаждане.

Не е установена ефективността на перитонеалната диализа или екстракорпоралната хемодиализа при предозиране с метилфенидат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

При провеждащи се проучвания за карциногенност при плъхове и мишки се забелязва повишен брой злокачествени тумори на черния дроб само при мъжки мишки. Значимостта на тези данни при хора е неизвестна.

Метилфенидат не повлиява репродуктивните характеристики или фертилитета при дози малко надвишаващи клиничната доза.

Бременност – ембрионално/фетално развитие

Метилфенидат не се смята за тератогенен при плъхове и зайци. Фетална токсичност (т.е. обща загуба на плода) и токсичност за майката са забелязват при плъхове при токсични дози за майката.

ЛИСТОВКА

...[]...

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА МЕТИЛФЕНИДАТ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА ...[]...

Метилфенидат се прилага за лечение на синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD) при деца и юноши на възраст 6 години или повече, когато други нефармацевтични терапии са доказано недостатъчни.

Метилфенидат трябва да се прилага заедно с други форми на лечение като част от цялостната програма за лечение. Цялостната програма за лечение обикновено включва психологически, образователни и социални мерки, както и фармакотерапия и има за цел да стабилизира деца с ADHD със симптоми, които могат да включват продължителна анамнеза за кратко задържане на вниманието, разсеяност, емоционална нестабилност, импулсивност, умерена до тежка хиперактивност, незначителни неврологични симптоми и промени в електроенцефалограмата (ЕЕГ). Ученето може да бъде или да не бъде засегнато. Не може да се постави диагноза единствено при наличието на един или повече симптоми. Правилната диагноза изисква употребата на лекарствени и специализирани психологични, образователни и социални ресурси.

Терапията с метилфенидат трябва да се започва и прилага под наблюдението на специалист по детски и/или юношески поведенчески нарушения.

Лечението с метилфенидат не е показано при всички деца с ADHD и решението за прилагането на лекарството трябва да се основава на цялостна оценка на тежестта и продължителността на симптомите на детето по отношение на възрастта му. Приложението на метилфенидат трябва винаги да е според разрешените показания и според насоките за предписване/диагностика.

...[]...

2. Преди да приемете метилфенидат

...[]...

Не приемайте метилфенидат, ако Вие или Вашето дете

- сте алергични (свръхчувствителни) към метилфенидат или към някоя от останалите съставки на метилфенидат;
- имате глаукома (повишено вътреочно налягане);
- имате феохромоцитом (тумор на надбъбречната жлеза);
- приемате лекарства, известни като моноаминооксидазни инхибитори (МАО-инхибитори), за депресия или сте приемали МАО-инхибитори през последните 14 дни;
- имате проблеми с щитовидната жлеза;
- страдате от анорексия, нервоза или нарушения с анорексичен характер;
- страдате от депресия, нарушения в настроението, мания или имате мисли за самоубийство;
- имате психотични симптоми или шизофрения, или психопатично/гранично личностно разстройство;
- имате диагноза или анамнеза на тежко и епизодично (тип I) биполарно (афективно) разстройство;
- имате сърдечни проблеми като прекаран инфаркт, неритмична сърдечна дейност, болка и дискомфорт в гърдите, сърдечна недостатъчност, сърдечно заболяване или значителни вродени нарушения в структурата или функцията на сърцето;
- имате много високо кръвно налягане или стеснение на кръвоносните съдове, вероятно изразяващи се в болки в ръцете и краката;
- сте претърпели мозъчносъдово разстройство, например инсулт, мозъчна аневризма или съдови нарушения, включително мозъчен васкулит.

Метилфенидат не е разрешен за употреба при възрастни с ADHD.

Метилфенидат не трябва да се прилага при деца под 6-годишна възраст или при лица в напреднала възраст, тъй като безопасността и ползите от приложението при тези възрастови групи не са установени.

Обърнете специално внимание при употреба на метилфенидат и уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете

- сте инструктирани да приемате тези таблетки за повече от 12 месеца (вж. точка 3 по-долу, за дългосрочна употреба);
- влиза в пубертет (юношеските години);
- имате намерение да спирате приемането на метилфенидат, тъй като Вашият лекар иска да наблюдава Вашето дете за наличие на депресия;
- имате сърдечно заболяване или друг сериозен сърдечен проблем;
- сте имали припадъци (конвулсии, епилепсия) или промени в EEG (електроенцефалограми, мозъчни анализи);
- имате високо кръвно налягане;
- имате чернодробни или бъбречни проблеми;
- ако Вие или Вашето дете имате психиатрични разстройства;
- имате двигателни или словесни тикове (трудно контролируемо, многократно потрепване на някоя част от тялото или повтарящи се звуци и думи);
- виждате, чувате или чувствате неща, които не са там (халюцинации);
- вярвате в неща, които не са истина (заблуда);
- се чувствате извънредно подозрителни (параноя);
- имате резки промени в настроението като летящи или импулсивни мисли, последвани от чувство на раздразнителност или емоционално и социално уединяване;
- имате мисли за самоубийство или такива действия;
- се чувствате депресирани или виновни;
- се чувствате възбудени, неспокойни или напрегнати;
- имате ново или влошаващо се агресивно или враждебно поведение.

Уведомете Вашия лекар преди лечението, ако някое от горните състояния или симптоми важат за Вас или Вашето дете.

Проверки, които Вашият лекар ще направи, преди започване на лечение с метилфенидат:

За да може да реши дали метилфенидат е правилното лекарство за Вас или Вашето дете, Вашият лекар ще обсъди с Вас следното:

- относно всякакви лекарства, които Вие или Вашето дете приемате;
- относно всякакви други състояния (например сърдечни състояния), които Вие, Вашето дете или Вашето семейство може да имате;
- дали в семейството има случаи на необяснима внезапна смърт;
- как Вие или Вашето дете се чувствате, например дали се чувствате с повишена емоционалност, дали имате странни мисли или дали сте изпитвали някои от тези чувства в миналото;
- относно всякакви проблеми, свързани с психичното здраве, както и психиатрични/поведенчески проблеми, които Вие, Вашето дете или други членове на семейството Ви имате или сте имали в миналото. Вашият лекар специално ще обсъди с Вас дали за Вас или Вашето дете има риск от биполарно (афективно) разстройство, което ще включва проверка на психиатричната анамнеза, включително фамилната анамнеза за самоубийство, биполарно разстройство и депресия;
- ще измери височината и теглото, сърдечната честота и кръвното налягане на Вас и Вашето дете и ще ги запише в таблица;
- дали има фамилна анамнеза за тикове.

Важно е да предоставите цялата информация, за да може Вашият лекар да реши дали метилфенидат е правилното лекарство за Вас или Вашето дете. Вашият лекар може да реши, че Вие или Вашето дете се нуждаете от други медицински изследвания, преди да приемате лекарството.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако Вие или Вашето дете приемате други лекарства, метилфенидат може да повлияе на ефекта им или да причини нежелани реакции. Посъветвайте се с лекар преди приемане на метилфенидат, ако Вие или Вашето дете приемате някое от следните лекарства:

- неселективни необратими моноаминооксидазни (MAO) инхибитори (прилагани за лечение на депресия);
- вазопресивни средства (лекарства, които могат да повишат кръвното налягане);
- лекарства, използвани за намаляване на кръвното налягане, например клонидин, гванетидин;
- верапамил, пропранолол и др.;
- някои лекарства против кашлица и настинка, съдържащи съставки, които могат да повлияят на кръвното налягане, затова е важно да се посъветвате с Вашия фармацевт, когато купувате някой от тези продукти;
- лекарства за депресия, включително амитриптилин, имипрамин и флуоксетин, пароксетин;
- лекарства за епилепсия (антиконвулсивни) (например фенобарбитал, фенитоин, примидон и др.);
- лекарства, които разреждат кръвта, за да предотвратят формирането на

- съсиреци (антикоагуланти, например варфарин);
- допаминергични лекарства, включително антипсихотици.

Ако се планира операция с употреба на халогенирани анестетици (определен вид анестетици), то Вие или Вашето дете не трябва да приемате метилфенидат в деня на операцията поради риск от внезапно повишаване на кръвното налягане по време на операцията.

Тест за наркотици

Това лекарство може да даде положителен резултат при провеждане на изследване за наркотици.

Ако се съмнявате дали някое лекарство, което Вие или Вашето дете приемате, се включва в горния списък, попитайте Вашия лекар или фармацевт преди приемане на метилфенидат.

(За включване в листовката на продукта на лекарствени форми на метилфенидат без изменено освобождаване:)

Прием на метилфенидат с храни и напитки

Приемът на метилфенидат с храни може да помогне за облекчаване на стомашните болки, гаденето или повръщането.

Прием на метилфенидат с алкохол

Вие или Вашето дете не трябва да пиете алкохол, докато приемате това лекарство, тъй като алкохолът може да влоши нежеланите реакции от лекарството. Имайте предвид, че някои храни и лекарства съдържат алкохол.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар или фармацевт преди приемане на метилфенидат, ако Вие или Вашето дете:

- сте сексуално активни. Вашият лекар ще обсъди с Вас мерките за контрацепция;
- сте бременна или мислите, че сте бременна. Вашият лекар ще реши дали Вие или Вашата дъщеря трябва да използвате метилфенидат;
- кърмите или планирате да кърмите. Има ограничени данни, които предполагат, че метилфенидат се излъчва в майчиното мляко. Затова Вашият лекар ще реши дали Вие или Вашата дъщеря трябва да кърмите, докато използвате метилфенидат.

Шофиране или работа с машини

При прием на метилфенидат могат да настъпят замаяност, сънливост и зрителни смущения. Ако такива нежелани реакции настъпят, може да е опасно да извършвате всякакви опасни дейности като шофиране, работа с машини, каране на колело или катерене по дървета, докато не сте сигурни, че Вие или Вашето дете няма да бъдете засегнати.

Важна информация относно някои от съставките на метилфенидат

{Да се попълни съгласно националните изисквания, както е подходящо}

...[]...

3. КАК ДА <ПРИЕМАТЕ> <ИЗПОЛЗВАТЕ> метилфенидат

...[]...

Преди започване на лечението при всяка промяна на дозата, а след това на всеки 6 месеца или при всяко посещение, Вашият лекар ще извършва различни изследвания, за да е сигурен, че метилфенидат е все още приемливо безопасен и полезен. Те ще включват:

- Измерване на кръвното налягане и сърдечната честота, както и записването им в таблица, всеки път при промяна на дозата, а след това на всеки 6 месеца или при всяко посещение.
- Измерване на височината, теглото и апетита и записването им в таблица всеки път при промяна на дозата, а след това на всеки 6 месеца или при всяко посещение.
- Оценяване на психиатричните симптоми всеки път при промяна на дозата, а след това на всеки 6 месеца или при всяко посещение.

Титриране на дозата

Необходимо е внимателно титриране на дозата в началото на лечението с метилфенидат.

Титрирането на дозата трябва да се започне от най-ниската възможна доза.

<Винаги <приемайте> <използвайте> метилфенидат точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.> <Обичайната доза е ...>

Ако Вие или Вашето дете не се чувствате по-добре с това лекарство, Вашият лекар може да реши, че имате нужда от различно лечение. Уведомете лекаря, ако няма подобрение в състоянието на Вашето дете след 1 месец лечение с метилфенидат.

Дългосрочно лечение

Лечението с метилфенидат не трябва да е безкрайно. Ако метилфенидат се приема повече от година, Вашият лекар трябва да прекратява лечението с метилфенидат за кратко време веднъж годишно, за да провери дали все още имате нужда от лекарството. Вие и Вашето дете може да продължавате да виждате полза при временно или постоянно спиране на метилфенидат. Това може да стане по време на училищните ваканции.

Пациенти на дългосрочно лечение (т.е. над 12 месеца) трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено за сърдечносъдово състояние, растеж, апетит, развитие *de novo* или влошаване на съществуващите психиатрични симптоми.

Злоупотреба

Вашето дете трябва да се наблюдава за риск от отклонение, неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат. Продължителната злоупотреба с метилфенидат може да доведе до изразен толеранс, психологическа зависимост, променено поведение, психотични епизоди. Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Трябва да се предписва само от лекар и затова не трябва да се преотстъпва на никой друг. То може да навреди на други хора, независимо от това, че техните симптоми са същите като на Вашето дете.

Ако сте <приели> <използвали> повече от необходимата доза метилфенидат

Ако вие или Вашето дете приемете прекалено много таблетки, свържете се с Вашия лекар или най-близкото болнично спешно отделение незабавно и ги уведомете колко таблетки сте приели.

Симптомите на предозиране могат да включват: повръщане, възбуда, треперене, увеличен брой неконтролирани движения, мускулни потрепвания, припадъци (могат да бъдат последвани от кома), чувство на прекалено щастие, объркване (тежко объркване), халюцинации (виждане, чувстване или чуване на неща, които не са реални), потене, зачервяване, главоболие, висока

температура, промени в пулса (забавен, забързан или неравномерен), високо кръвно налягане, разширени зеници и сухота в носа и устата.

Ако сте пропуснали да <приемете> <използвате> метилфенидат

<Вие или Вашето дете трябва да приемете следващата доза според графика. <Никога не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата <таблетка> <доза> <...>.>

Ако сте спрели <приема> <употребата> на метилфенидат

Приемът на таблетките не трябва да спира внезапно. Трябва внимателно да следвате съветите на Вашия лекар. Изисква се внимателно наблюдение по време на спиране, тъй като това може да открие депресия, както и хронична свръхактивност.

<Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.>

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, метилфенидат може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вероятността за възникване на нежелани реакции е както следва:

Много чести (повече от 1 на 10 лица)

Чести (повече от 1 на 100 лица и по-малко от 1 на 10 лица)

Нечести (повече от 1 на 1000 лица и по-малко от 1 на 100 лица)

Редки (повече от 1 на 10 000 лица и по-малко от 1 на 1000 лица)

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 лица)

С неизвестна честота (не може да се оцени от наличните данни)

Най-честите нежелани реакции са нервност, безсъние и главоболие.

Някои нежелани реакции могат да бъдат **сериозни**. Ако при Вас се прояви или имате притеснения относно някоя от нежеланите реакции, представени по-долу, **уведомете Вашия лекар или фармацевт:**

- тежки промени в настроението или личността;
- мания;
- психотични нарушения, включително визуални, тактилни или слухови халюцинации или заблуди;
- палпитации, необяснимо припадане, болки в гърдите, задух (тези реакции понякога могат да бъдат симптоми на сърдечно заболяване);
- парализа или увреждане на движенията и зрението, затруднен говор (могат да са симптоми на мозъчен васкулит).

Ефекти върху растежа и съзряването

Когато се приема за дълъг период от време, метилфенидат може да причини забавяне в растежа (увеличаване на теглото и/или височината) при някои деца. Затова Вашият лекар трябва внимателно да наблюдава височината и теглото на Вас или Вашето дете, както и как се храните. Ако Вие или Вашето дете не растете или не увеличавате теглото си според очакванията, тогава лечението с метилфенидат може да бъде спряно за кратък период от време.

Други нежелани реакции включват:

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: анемия, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура

С неизвестна честота: панцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: реакции на свръхчувствителност като ангионевротичен едем, анафилактични реакции, подуване на ухото, булзни заболявания, ексфолиативни заболявания, уртикарии, сърбежи, обриви и изриване.

Нарушения на метаболизма и храненето*

Чести: анорексия, намален апетит, умерено намален растеж на тегло и височина по време на продължителна употреба при деца*

Психиатрични нарушения*

Много чести: безсъние, нервност

Чести: анорексия, лесно изпадане в афект, агресия*, възбуда*, тревога*, депресия*, раздразнителност, променено поведение

Нечести: психотични нарушения*, слухови, зрителни и осезателни халюцинации*, гняв, идеи за самоубийство*, промяна на настроението, вариации в настроението, безпокойство, плачливост, тикове*, влошаване на съществуващите тикове или синдром на Tourette*, свръхбдителност, нарушения на съня

Редки: мания*, дезориентация, нарушения на либидото

Много редки: опит за самоубийство (включително извършено самоубийство)*, кратки моменти на понижено настроение*, променено мислене, апатия, повтарящи се поведения, свръхсредоточаване.

С неизвестна честота: заблуди*, мисловни смущения*, състояние на обърканост

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: замаяност, дискинезия, психомоторна хиперактивност, сънливост

Нечести: седация, тремор

Много редки: конвулсии, хореоатетозни движения, преходни исхемични неврологични нарушения

Невролептичен малигнен синдром (НМС; Докладите не са достатъчно качествени и в повечето случаи пациентите са приемали и други лекарства, така че ролята на метилфенидат не е достатъчно ясна).

С неизвестна честота: мозъчносъдови нарушения* (включително васкулит, мозъчни кръвоизливи, мозъчносъдови инциденти, мозъчен артерит, запушване на мозъчни съдове), гърчове при епилептичен статус*, мигрена

Нарушения на очите

Нечести: диплопия, замъглено зрение

Редки: трудност при акомодация, мидриаза, нарушение на зрението

Сърдечни нарушения*

Чести: аритмия, тахикардия, палпитации

Нечести: болка в гърдите

Редки: стенокардия

Много редки: спиране на сърцето, миокарден инфаркт

С неизвестна честота: суправентрикуларна тахикардия, брадикардия, камерни екстрасистоли, екстрасистоли

Съдови нарушения*

Чести: хипертония

Нечести:

Много редки: мозъчен артериит и/или запушване на съд, студенина на крайниците, феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица, фаринголарингеална болка

Нечести: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремни болки, диария, гадене, стомашен дискомфорт и повръщане – {за включване в листовката на продукта на лекарствени форми без изменено освобождаване:} „те обикновено настъпват в началото на лечението и могат да се облекчат чрез едновременно приемане на храна“, сухота в устата

Нечести: запек

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишение на чернодробните ензими

Много редки: променена чернодробна функция, включително чернодробна кома

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: алоpecia, сърбеж, обрив, уртикария

Нечести: ангионевротичен едем, булозни състояния, ексфолиативни състояния

Редки: засилено изпотяване, петнист обрив, еритема

Много редки: еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, лекарствен обрив, появяващ се на едно и също място при всеки прием на лекарството

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Чести: ставни болки

Нечести: мускулни болки, мускулни потрепвания

Много редки: мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: хематурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: повишена температура, забавяне на растежа при продължителна употреба при деца*

Нечести: болка в гърдите, умора

Много редки: внезапна сърдечна смърт*

С неизвестна честота: дискомфорт в гърдите, силно повишена температура

Изследвания

Чести: промени в кръвното налягане и сърдечната честота (обикновено повишение)*, намалено тегло*

Нечести: сърдечни шумове*, повишени нива на чернодробни ензими

Много редки: повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта, повишаване на билирубина в кръвта, намаляване на броя на тромбоцитите, променен брой на белите кръвни телца

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

...[]...

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТЕРБА

Компетентните национални органи, координирани от референтната държава-членка, където е приложимо, ще следят притежателите на разрешение за употреба да изпълняват следните условия:

Информация за продукта

Листовка

ПРУ трябва да хармонизират съответните текстове в листовката като отразят промените, предложени в КХП. Одобрените от CHMP текстове в листовката трябва да бъдат преработени, за да се улесни разбирането от страна на пациентите и след това да бъдат изпитани от потребителя.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Проучване, предназначено да:

- 1) оцени връзката между употребата на лекарства за терапия на ADHD и риска от сериозни сърдечно-съдови заболявания при деца и младежи на възраст, между 2 и 24 години;
- 2) оцени връзката между употребата на лекарства за терапия на ADHD и риска от сериозни сърдечно-съдови заболявания при възрастни, между 25 и 64 години; и
- 3) проведе допълнителни анализи, които са от значение за лицата, вземащи решения, като здравни работници, държавни програми за медицинска помощ и родители/пациенти.

ПРУ ще оценят окончателния доклад на проучването, когато бъде публикуван и ще актуализират основния план за управление на риска, а по целесъобразност и основната КХП/листовка, за да отразят резултатите.

Цитогенетичност

Проучване CRIT124D2201 „Отворена, контролирана оценка на поведенческа терапия на ефектите от метилфенидат с удължено освобождаване (Ritalin LA) върху честотата на цитогенетичните аномалии при деца между 6 и 12 години с Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност”. Основният план за управление на риска, а по целесъобразност и основната КХП/листовка, трябва да бъдат актуализирани, за да отразят резултатите от това проучване.

Проучване NCT 00341029 „Измерване на цитогенетични крайни точки за лимфоцити на деца, диагностицирани с Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност. (ADHD) и лекувани с метилфенидат или Adderall” е проведено от US National Institute of Environmental Health Sciences в сътрудничество с FDA. ПРУ ще оценят окончателния доклад на проучването, когато бъде публикуван, и ще актуализират плана за управление на риска, а по целесъобразност и КХП/листовка, за да отразят резултатите:

Растеж, развитие и полово съзряване

Проучване МТА „Влияние на лекарства стимуланти върху растежа в МТА (Многомодално проучване на лечение на ADHD)”, проследяване провеждано от кооперативната група по МТА. ПРУ ще оценят окончателния доклад на проучването, когато бъде публикуван, и ще актуализират плана за управление на риска, а по целесъобразност и КХП/листовка, за да отразят резултатите.

Проучване на половото съзряване: двугодишно, дългосрочно, отворено, проспективно проучване, започнато от изследователите в САЩ върху 150 подрастващи (12-17 години) с

ADHD, за определяне на това дали терапията с метилфенидат ще предотврати тютюнопушенето в тази популация. Въпреки че проучването е насочено към превенция на тютюнопушенето, на всеки 6 месеца по време на 2-годишното проследяване ще бъдат провеждани изследвания за нивото на физическото развитие, базирани на първични и вторични полови признаци (стадии на Танер), за да се докаже дали метилфенидат има някакъв ефект върху растежа и развитието на подрастващите, в сравнение с определените за популацията норми. ПРУ ще предоставят достъп до окончателния доклад на проучването, когато бъде публикуван и ще актуализират плана за управление на риска, а по целесъобразност и на КХП/листовка, за да отразят резултатите.

Психиатрични ефекти

ПРУ ще проучат възможността за провеждане на мета-анализ на риска от самоубийство, свързан с приложението на метилфенидат при деца и подрастващи с ADHD, въз основа на данните от клиничното изпитване за метилфенидат, с които ПРУ понастоящем разполагат.

Ако анализът, базиран на наличните данни, се приеме за възможен, ПРУ ще осигурят достъп до източниците на информация, на които е базиран анализът и ще актуализират плана за управление на риска, за да отразят резултатите.

Ефекти от дългосрочно приложение

ПРУ се ангажират да предоставят подробна оценка за възможността за добре обосновано научно, обмислено и подходящо подкрепено проучване на безопасността при дългосрочна употреба, което проучва определени крайни точки при следните ситуации:

- i) нежелани познавателни резултати
- ii) нежелани психиатрични резултати (напр. нарушения в настроението, враждебност и психотични разстройства)

ПРУ ще обмислят включването на данни, основно от ЕС и в оценката за възможността за провеждане на проучването ще бъде коментирано кои източници на информация извън ЕС могат да бъдат използвани като алтернатива. Ако оценката на възможността за провеждане на проучването покаже, че добре обосновано научно, обмислено и подкрепено с доказателства проучване е осъществимо, ПРУ се ангажират да предоставят подробен протокол.

Предложеният период на проследяване от поне 5 години за отделните индивиди ще бъде взет под внимание. В рамките на 5-годишния период на проследяване ще бъде отделено внимание на оценката на въздействието на кумулативната експозиция от поне 18 месеца. Поради това, че става въпрос за проучване без възможност за интервенция, ПРУ няма да имат контрол върху начините на изписване. Предложената възраст за включване на пациенти ще бъде възможно най-ниската съобразена с възрастовите ограничения на етикета (т.е. деца на възраст 6 или повече години). Предпочитаният метод ще бъде проспективно, кохортно проучване. ПРУ се съгласяват да оценят подходящи сравнителни групи.

Проучвания за лекарствено използване, включително оценка на приложение не по предназначение/злоупотреба.

ПРУ се ангажират да предоставят всички налични ретроспективни данни на базата на годишни прегледи за следващите пет години във всички държави-членки, където се прилага метилфенидат, за да позволят оценка на промените в начина на приложение във времето. Където е възможно ще бъдат използвани следните мерки за приложение, вкл. променливи като информация за общото използвано количество, възраст на пациентите, пол, дозировка, продължителност на приложението и непрекъснатост на лечението, съпътстващи заболявания, едновременно приложение с други лекарства, данни за схемите на приложение, специалност на лекарите. Този ангажимент ще бъде преразгледан след 5 години.

В държавите-членки, включени в IMS базата данни, ПРУ също така ще оценят приложението на метилфенидат не по предназначение. ПРУ също ще разгледат алтернативни методи за провеждане на преразглеждането на приложението (където е възможно) и приложението не по предназначение в държавите-членки, които по настоящем не са включени в мултинационални (в рамките на ЕС) бази данни като например IMS.

Образователни материали

ПРУ ще създадат напълно хармонизирани материали за намаляване на риска, които да съдържат цялата важна информация от раздел Клинични особености на основната КХП:

- Лекарско ръководство за предписване
- Списък от действия преди предписването, както и за текущо наблюдение за лекари и ако е възможно за болногледачи

Периодични актуализирани доклади за безопасност (PSURs)

ПРУ ще хармонизират плана за докладване на PSUR за продукти, съдържащи метилфенидат, и ще представят веднъж годишно PSUR за техните продукти за следващите 3 години, след което честотата на докладване ще бъде преразгледана. Синхронизацията на представяне на PSUR ще улесни общата оценка и хармонизирания отговор на националните компетентни органи за актуализации на КХП/листовката и плана за управление на риска.

Планове за управление на риска

Съгласно изискването на СНМР в основната спецификация за безопасност ПРУ трябва да включат окончателна основна таблица на установените и потенциалните рискове.

ПРУ трябва непрекъснато да оценяват в плана за управление на риска новоустановени или потенциални рискове, или нова/важна информация за съществуващи установени или потенциални рискове.