

PŘÍLOHA I

**SEZNAM SMYŠLENÝCH NÁZVŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU,
CESTY PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující METHYLFENIDÁT

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
AT - Rakousko	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
AT - Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	tableta	perorální podání
AT - Rakousko	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	tableta	perorální podání
BE - Belgie	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

BE - Belgie	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
BE - Belgie	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
BE - Belgie	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
BE - Belgie	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	tableta	perorální podání
BE - Belgie	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
BE - Belgie	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
BE - Belgie	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální podání
BG - Bulharsko	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
BG - Bulharsko	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
BG - Bulharsko	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

CY - Kypr	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
CY - Kypr	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
CY - Kypr	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
CS - Česká republika	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	tableta	perorální podání
CS - Česká republika	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
CS - Česká republika	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
CS - Česká republika	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
DK - Dánsko	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
DK - Dánsko	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

DK - Dánsko	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
DK - Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5 mg	Tablety	Perorální
DK - Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	10 mg	Tablety	Perorální
DK - Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	20 mg	Tablety	Perorální
DK - Dánsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20 mg	Tablety	Perorální
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Tablety	Perorální

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Tablety	Perorální
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Tvrde tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ES - Španělsko	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

ES - Španělsko	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ES - Španělsko	JANSEN CILANG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5 mg	Tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Tablety	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prlongada	20 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GmbH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ES - Španělsko	Medice Arzneimittel Putter GmbH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ET – Estonsko	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ET – Estonsko	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
ET – Estonsko	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
FI - Finsko	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FI - Finsko	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FI - Finsko	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	tableta	perorální

FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	tableta	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	tableta	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální
FI - Finsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální
FR - Francie	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FR - Francie	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální

FR - Francie	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FR - Francie	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
FR - Francie	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10 mg	tableta	perorální
FR - Francie	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20 mg	tableta	perorální
FR - Francie	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5 mg	tableta	perorální
FR - Francie	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální

FR - Francie	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20 mg	Tvrđá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FR - Francie	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30 mg	Tvrđá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FR - Francie	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10 mg	tableta	perorální
FR - Francie	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20 mg	tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FR - Francie	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30 mg	tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
FR - Francie	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40 mg	tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
HU - Maďarsko	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10 mg	tableta	perorální
HU - Maďarsko	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20 mg	tobolky s prodlouženým uvolňováním	perorální

HU - Maďarsko	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30 mg	tobolky s prodlouženým uvolňováním	perorální
HU - Maďarsko	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40 mg	tobolky s prodlouženým uvolňováním	perorální
IE - Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin	10 mg	Tableta	Perorální
IE - Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin LA	20 mg, 30 mg, 40 mg	Tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
IE - Irsko	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
IE - Irsko	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablety	Perorální
IE - Irsko	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10 mg, 20 mg, 30 mg	Tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 5 mg tablets	5 mg	Tablety	Perorální
IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 10 mg tablets	10 mg	Tablety	Perorální

IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 20 mg tablets	30 mg	Tablety	Perorální
IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Tvrde tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Tvrde tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
IE - Irsko	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Tvrde tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální
LV - Lotyšsko	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
LV - Lotyšsko	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
LV - Lotyšsko	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
LV - Lotyšsko	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10 mg	tablety	perorální
LT - Litva	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání

LT - Litva	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
LT - Litva	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PT - Portugalsko	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
PT - Portugalsko	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
PT - Portugalsko	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
PT - Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální podání
PT - Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální podání
PT - Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální podání

PT - Portugalsko	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	Tableta	Perorální podání
PT - Portugalsko	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Tableta	Perorální podání
PT - Portugalsko	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Tableta	Perorální podání
RO - Rumunsko	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním	
RO - Rumunsko	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním	
RO - Rumunsko	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální
SE - Švédsko	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
SE - Švédsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním	Perorální

SE - Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – tableta 20, 30, 40 mg – tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
SE - Švédsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	tableta	perorální
SE - Švédsko	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – tableta 10, 20, 30, 40 – tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální
UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10 MG	TVRDÁ TOBOLKA S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20 MG	TVRDÁ TOBOLKA S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ

UK - Spojené království	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30 MG	TVRDÁ TOBOLKA S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18 MG	TABLETA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36 MG	TABLETA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54 MG	TABLETA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27 MG	TABLETA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ

UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10 MG	TVRDÁ TOBOLKA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20 MG	TVRDÁ TOBOLKA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30 MG	TVRDÁ TOBOLKA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40 MG	TVRDÁ TOBOLKA S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	5 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
UK - Spojené království	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	10 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ

UK - Spojené království	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	20 MG	TABLETA	PERORÁLNÍ PODÁNÍ
IS - Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
IS - Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Tableta	Perorální
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Tableta	Perorální
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Tableta	Perorální
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Tableta	Perorální
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální

IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11,56 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální

DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 10mg	11,56 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11,56 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální

DE - Německo	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální

DE - Německo	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20 mg	Tableta	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální

DE - Německo	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
DE - Německo	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální
EL - Řecko	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	TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	PERORÁLNÍ
EL - Řecko	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	TABLETY	PERORÁLNÍ
EL - Řecko	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Tvrde tobolky s řízeným uvolňováním	PERORÁLNÍ
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Tableta 30	Perorální
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním 30	Perorální
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním 100	Perorální

MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10 mg	tableta	perorální
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
NL - Nizozemsko	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	tablety	perorální

NL - Nizozemsko	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální

NL - Nizozemsko	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	tablety s prodlouženým uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	tablety	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální

NL - Nizozemsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	tobolky s řízeným uvolňováním	perorální
NO - Norsko	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18 mg 27 mg 36 mg 54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální
NO - Norsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	tableta	perorální
NO - Norsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	tableta	perorální
NO - Norsko	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	tableta	perorální
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním	perorální
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - tableta) (20 mg, 30 mg, 40 mg - tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním)	perorální
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální

NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	tableta	perorální
PL - Polsko	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	tableta s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	tableta	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	tableta	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	tableta	perorální podání

PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
PL - Polsko	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	tobolka s prodlouženým uvolňováním	perorální podání
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Tablety	Perorální
LU - Lucembursko	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
LU - Lucembursko	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
LU - Lucembursko	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
LU - Lucembursko	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	tablety	perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	tablety	perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Tablety	perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Tobolky	Perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Tobolky	Perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Tobolky	Perorální
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Tobolky	Perorální
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Tablety s prodĺouženým uvolňováním	Perorální podání
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Tablety s prodĺouženým uvolňováním	Perorální podání
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Tablety s prodĺouženým uvolňováním	Perorální podání

SK - Slovensko	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	18 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	perorální podání
SK - Slovensko	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	36 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	perorální podání
SK - Slovensko	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvolňovaním	54 mg	Tableta s predĺženým uvolňovaním	perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU
AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

1. Úvod

Evropská komise požádala dne 22. června 2007 výbor CHMP o zahájení postupu přezkoumání záležitosti podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění pro všechny přípravky, které obsahují methylfenidat. Evropská komise vyjádřila názor, že by měly být posouzeny výhrady týkající se bezpečnosti, které by mohly být spojeny s léčbou methylfenidatem, včetně léčby kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění.

V Evropě je methylfenidat používán již po desetiletí k léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí ve věku od 6 let. Je to lék podobný amfetaminu, který má status kontrolovaného léčiva, na jehož předepisování a manipulaci s ním se vztahují odpovídající omezení.

Methylfenidat je indikován jako součást komplexního léčebného programu poruchy ADHD u dětí starších 6 let, v jejichž případě se samotná léčebná opatření ukáží jako nedostatečná. Léčba musí probíhat pod dohledem odborníka na poruchy chování v dětském věku. Léčba je obvykle přerušena v průběhu puberty nebo těsně po ní.

ADHD je definována přítomností „základních“ příznaků – nedostatkem pozornosti, hyperaktivitou a impulzivitou. ADHD se často vyskytuje současně s dalšími poruchami (komorbidita) jako například s opozičním vzorem a poruchami chování, s poruchami učení, s depresí, úzkostí, s tikovými poruchami a Tourettovým syndromem. Ačkoliv diagnostická kritéria poruchy ADHD vylučují děti s vývojovými poruchami, jako je Aspergerův syndrom, někteří kliničtí lékaři tvrdí, že tato dvě onemocnění se mohou vyskytovat současně.

U dětí se závažnou poruchou ADHD se může rozvinout nízké sebehodnocení a dále emocionální a sociální problémy. ADHD může mít rovněž vážné důsledky pro vzdělávání dítěte. U některých z těchto dětí může léčba methylfenidatem, doplněná dalšími formami nefarmakologické léčby, snížit výskyt příznaků hyperaktivity a zlepšit kvalitu jejich života. Příznaky poruchy ADHD mohou přetrvávat i v období adolescence a dospělosti a mohou být spojeny s trvalými emočními a sociálními problémy, nezaměstnaností, kriminalitou a zneužíváním návykových látek.

2. Přehled bezpečnosti

Regulační status různých léčivých přípravků obsahujících methylfenidat se v jednotlivých členských státech EU značně liší. Odlišnosti mezi jednotlivými přípravky existují jak v jejich dostupnosti v různých členských státech, tak i v údajích o přípravku.

V rámci tohoto postupu se hodnocení bezpečnosti zaměřuje především na následující otázky týkající se bezpečnosti léčby methylfenidatem: kardiovaskulární rizika, cerebrovaskulární rizika, psychiatrické poruchy, karcinogenita, důsledky na růst a důsledky dlouhodobé léčby. Těmto otázkám jsou věnovány jednotlivé následující oddíly.

U většiny přípravků obsahují informace o přípravku (PI) klíčové prvky týkající se výše zmíněných bezpečnostních otázek, které vznikají v souvislosti s methylfenidatem. Za jeden z hlavních cílů tohoto postupu je však považována harmonizace informací o přípravcích, která by zajistila stejnou úroveň ochrany zdraví ve všech členských státech, kde jsou přípravky s methylfenidatem registrovány.

2.1 Kardiovaskulární riziko

2.1.a Údaje z klinických studií

V souvislosti s kardiovaskulárními riziky ukázaly údaje ze všech klinických studií s přípravky, které obsahují methylfenidat, že mezi hlavní hlášené nežádoucí kardiovaskulární účinky patřila hypertenze,

vzestup srdeční frekvence nebo arytmie (především tachykardie) a prodloužení intervalu QT. Analýza údajů, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci, potvrdila vysoce proměnlivý účinek methylfenidatu na krevní tlak a srdeční frekvenci. Pakliže byly k dispozici také analýzy anamnestických údajů či údajů o současně užívaných lécích, nepřinesly tyto analýzy, pokud jde o kardiovaskulární účinky methylfenidatu, žádný jednoznačný důkaz prediktivních rizikových faktorů.

Dobře doloženy jsou účinky methylfenidatu na krevní tlak a srdeční frekvenci (vzestup tepové frekvence, zvýšený krevní tlak a tachykardie jsou známé nežádoucí účinky methylfenidatu a jsou uvedeny v informacích o přípravku).

Přestože poskytnuté údaje nasvědčovaly tomu, že u většiny pacientů jsou tyto účinky po přerušení léčby reverzibilní, stále neexistuje dostatek spolehlivých údajů, které by dokládaly míru účinku methylfenidatu na krevní tlak a srdeční frekvenci, a ani údajů o dlouhodobých účincích nebo klinických důsledcích těchto účinků na kardiovaskulární systém.

2.1.b Údaje ze spontánních hlášení

Během tohoto postupu byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni, aby předložili údaje ze spontánních hlášení. Předložené údaje o riziku kardiovaskulárních onemocnění zahrnovaly řadu období, ze kterých hlášení pocházela. Ačkoliv většina hlášení se týkala dětí a dospívajících, nad očekávání vysoký počet hlášení byl pro všechny hlavní nežádoucí účinky zaznamenán také u dospělých pacientů (v případě, že byl nahlášen věk).

Mezi hlavní hlášené kardiovaskulární účinky patřila srdeční arytmie (včetně tachykardie), hypertenze, srdeční zástavy, ischemie, prodloužení intervalu QT a také několik hlášení o náhlé smrti. V případech, kdy byla ohlášena indikace, šlo nejčastěji o poruchu ADHD, ale významnou část tvořila také hlášení uvádějící jiné indikace.

Z předložených údajů nevyplýval žádný jasný profil dávkování ani doba od začátku užívání do nástupu nežádoucího účinku.

Byl odhalen jasný bezpečnostní signál pro Raynaudův fenomén a výbor CHMP je toho názoru, že z posouzených údajů dostatečně jasně vyplývá, že lze předpokládat kauzální vztah mezi užíváním methylfenidatu a těmito reakcemi. Všichni držitelé rozhodnutí o registraci byli tedy požádáni, aby Raynaudův fenomén doplnili do svých informací o přípravku (PI) u všech přípravků, které obsahují methylfenidat.

2.1.c Předklinické údaje

Předložené předklinické údaje o riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění nasvědčovaly tomu, že methylfenidat nemá žádný vliv na rychle aktivované draslíkové kanály řízené vnitřní koncentrací ATP (které hrají roli v neuronální dráždivosti a srdeční frekvenci) ani na délku trvání akčního potenciálu.

Sympatomimetický účinek na kardiovaskulární systém byl však považován za pravděpodobný. Existovaly navíc některé předklinické důkazy o přímém účinku methylfenidatu na strukturu srdeční tkáně. Přehledy publikované literatury a epidemiologické údaje vedly ke stejným závěrům.

2.1.d Cyanóza

Údaje z předklinických ani klinických studií nepřinášejí žádný důkaz o tom, že by s užíváním methylfenidatu bylo spojeno zvýšené riziko cyanózy. V hlášeních po uvedení přípravků na trh se objevovaly případy centrální, periferní nebo blíže neurčené cyanózy. V EU jsou u většiny přípravků s obsahem methylfenidatu součástí informací o přípravku upozornění varující před jejich užíváním u pacientů s existujícími srdečními poruchami, přičemž v řadě z těchto poruch, které jsou vyjmenovány v oddíle 4.8, je mezi možnými nežádoucími účinky hlášena i cyanóza. Některé souhrny údajů o přípravku pro methylfenidat uvádějí v oddíle 4.8 jako možné reakce také periferní pocit chladu a Raynaudův fenomén. Od držitelů rozhodnutí o registraci se požaduje, aby uvedli tyto skutečnosti v informacích o přípravku u těch přípravků, kde tyto informace chybí. V dalších periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR) by držitelé

rozhodnutí o registraci měli pečlivě sledovat hlášení o cyanóze a měli by je zahrnout mezi fakta podléhající cílenému sledování.

Ve věci kardiovaskulárních rizik byl tedy učiněn závěr, že možné riziko zde existuje. Výbor CHMP z tohoto důvodu vznesl požadavek, aby bylo v informacích o přípravku navíc uvedeno doporučení zhodnotit stav pacientů před léčbou a po dobu léčby těmito přípravky provádět průběžný screening a kontroly (viz příloha III). Výbor CHMP mimoto také vznesl požadavek, aby byl v budoucnu při hodnocení bezpečnostních informací v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR) a v plánech řízení rizik uplatňován konzistentní a strukturovaný přístup. Dle požadavků výboru CHMP budou k posouzení předloženy dále také výsledky probíhajících studií zaměřených na tuto otázku, jakmile budou tyto výsledky k dispozici (viz příloha IV).

2.2 Cerebrovaskulární riziko

V souvislosti s tímto rizikem nebyly na základě předklinických studií poskytnuty žádné důkazy o jeho existenci.

Většinu cerebrovaskulárních účinků zaznamenaných v rámci klinických studií představovaly migrény, které se vyskytovaly častěji ve skupině léčené methylfenidatem než ve skupině, které bylo podáváno placebo. Žádné další účinky související s jinými cerebrovaskulárními poruchami nebyly v rámci klinických studií u dětí hlášeny.

Přehled spontánních údajů hlášených po uvedení léčivého přípravku na trh předložený držitelem rozhodnutí o registraci vedl ke zjištění, že cerebrovaskulární účinky uváděné ve spontánních hlášeních sestávaly převážně z následujících příkladů: cerebrovaskulární příhoda, mrtvice, mozkový infarkt a cerebrální ischemie a dále rovněž z několika hlášení dalších účinků. Mezi nimi byly také jednoznačné případy bez jakékoliv předchozí anamnézy cerebrovaskulárních poruch, ve kterých podle hlášení došlo k mozkovému infarktu a uzávěru mozkové tepny, k uzávěru pravé mozkové tepny a mozkové ischemické příhodě. Z předložených údajů vyplývá, že tyto účinky se dostavily při dávkách v rozmezí doporučeného dávkování.

Příslušné oddíly informací o přípravku byly nakonec dle požadavku výboru CHMP upraveny tak, aby byly sjednoceny bezpečnostní informace o cerebrovaskulárním riziku. Výbor CHMP rovněž požadoval, aby byl v budoucnu při hodnocení bezpečnostních informací v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR) a v plánech řízení rizik použit konzistentní a strukturovaný přístup. Dle požadavků výboru CHMP budou k posouzení předloženy dále také výsledky probíhajících studií zaměřených na tuto otázku, jakmile budou tyto výsledky k dispozici (viz příloha IV).

2.3 Psychiatrické riziko

V rámci klinických studií byly v souvislosti s methylfenidatem hlášeny důležité psychiatrické nežádoucí účinky, které zahrnovaly agresi, násilné chování, psychózu, mánii, podrážděnost a sebevražedné sklony. Pakliže byly poskytnuty informace o vysazení léku, nasvědčovaly tyto informace tomu, že methylfenidat může být příčinou rozvoje závažných psychiatrických poruch.

Ve spontánních hlášeních se mezi významnými psychiatrickými nežádoucími účinky objevovalo nejčastěji abnormální chování, abnormální myšlení, zuřivost, nepřátelství, agrese, agitace, tiky, podrážděnost, úzkost, pláč, deprese, spavost, zhoršení poruchy ADHD, psychomotorická hyperaktivita, poruchy emocí, zuřivost, nervozita, psychotická porucha, změny nálady, chorobné myšlenky, obsesivně-kompulzivní porucha, změna/porucha osobnosti, roztěkanost, stav zmatenosti, halucinace, letargie, paranoia a sebevražedné sklony.

Z přehledu předklinických údajů v odpovědích vyplývá, že methylfenidat způsobuje změny chování u zvířecích modelů, a to zejména ve smyslu hyperaktivity a stereotypního chování.

V literatuře se dále uvádí, že methylfenidat může zhoršovat psychiatrické poruchy u pacientů s ADHD. Je rovněž známo, že ve většině studií lze vzhledem k existujícím komorbiditám mezi ADHD a psychiatrickými poruchami jen obtížně zhodnotit účinky methylfenidatu.

Posouzení všech dostupných údajů vedlo ke zjištění, že přesnější termíny „přílišná soustředěnost“ a „opakující se chování“ lépe odrážejí pozorované účinky methylfenidatu a měly by být přidány do informací o přípravku jako možné nežádoucí účinky. K posouzení budou rovněž předloženy výsledky právě probíhající studie zkoumající sebevražedné sklony, jakmile budou dostupné, přičemž držitelé rozhodnutí o registraci se rovněž zavázali prošetřit psychiatrické důsledky v další dlouhodobé studii.

2.4 Účinky na růst

Předklinické studie přinesly určité důkazy o účinku methylfenidatu na některé parametry růstu, pohlavního dospívání a související hormony a o jeho účinku na vývojovou toxicitu. Tyto nálezy však nebylo možné vyvodit se stejnou důsledností ze všech posuzovaných studií.

Dokončené klinické studie přinesly množství závěrů týkajících se účinků methylfenidatu na růst a pohlavní dospívání. Jednotlivé literární zdroje si ohledně účinků methylfenidatu na růst a pohlavní dospívání navzájem odporují. Platné údaje o těchto možných rizicích by měly poskytnout právě probíhající studie růstu a pohlavního dospívání.

Celkově lze říci, že přesný kauzální mechanismus účinků methylfenidatu na růst zůstává nejasný. U všech přípravků, které obsahují methylfenidat, obsahují informace o přípravku upozornění na tento možný účinek v oddíle 4.4 souhrnu údajů o přípravku. Znění se mezi jednotlivými držiteli rozhodnutí o registraci lišilo, ale doporučení základního zhodnocení a sledování růstu bylo většinou přípravkům společné.

Výbor CHMP proto souhlasil s tím, aby v zájmu zajištění minimalizace jakýkoliv účinků na růst byla do souhrnu údajů o přípravku a do příbalových informací začleněna upravená a sjednocená upozornění, doporučené postupy týkající se sledování (frekvence sledování, metodika měření) a opatření, která je třeba přijmout. Výbor CHMP si navíc vyžádal provedení nových studií týkajících se dlouhodobých účinků na vývoj. Držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali k jejich provedení.

2.5 Leukémie

Nedávna zjištění, k nimž vedla jedna kontrolní studie, svědčí o tom, že užívání methylfenidatu s sebou může nést i zvýšené riziko lymfocytární leukémie, a držitelé rozhodnutí o registraci byli proto požádáni o jeho vyhodnocení. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili údaje podporující stanovisko, že neexistuje předklinický ani klinický důkaz významnějšího karcinogenního rizika, které by bylo spojeno s podáváním methylfenidatu. Methylfenidat může do určité míry působit jako negenotoxický karcinogen na myši játra, omezené analýzy provedené u lidí však nenaznačují, že by k tomuto působení docházelo i u lidí, kterým jsou podávány terapeutické dávky.

Nedávno uveřejněný retrospektivní kontrolní přehled záznamů o předepisování tohoto léku u více než 35 000 pacientů neukazuje ani středně silnou, ani silnou asociaci mezi užíváním methylfenidatu a rizikem nádorového onemocnění u dětí pro žádné z 18 definovaných míst nádorových onemocnění. Tato jediná studie vyvolává obavu z možného rizika leukémie v důsledku používání methylfenidatu, a to i přes omezení týkající se jejích závěrů, jak je uvádějí autoři i držitelé rozhodnutí o registraci. Odpovědi na tuto otázku by po svém dokončení mohla přinést v současnosti probíhající studie cytogenicity. Jakmile budou její výsledky k dispozici, držitelé rozhodnutí o registraci je předloží k posouzení. Výbor CHMP konstatoval, že plně podporuje současné podněty usilující o důkladnější vyhodnocení jakéhokoliv rizika karcinogenicity methylfenidatu.

2.6 Účinky dlouhodobé léčby

Byla předložena některá fakta svědčící o tom, že akutní a chronická léčba methylfenidatem má různý účinek na expresi genů, které se podílejí na neuronální plasticitě, že expozice methylfenidatu má u mladistvých a dospělých různý účinek na expresi receptorů pro neurotransmitery centrálního nervového systému a že léčba v adolescenci má vliv na přžívání nových mozkových buněk.

Kromě zmiňované otázky růstu není v EU dostatek klinických či farmakoepidemiologických údajů o účincích dlouhodobé léčby methylfenidatem ve vztahu ke kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním, psychiatrickým, karcinogenním či jakýmkoliv jiným dlouhodobým rizikům.

Obecně se předpokládá (jak vyplývá z přehledu literatury), že dlouhodobá bezpečnost a účinnost methylfenidatu nebyla přesvědčivě prokázána na základě vhodně navržených a provedených studií.

Na žádost výboru CHMP se držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali prozkoumat možnost realizace dlouhodobé studie, která by se týkala vývoje dětí, a poskytnout protokol této studie.

2.7 Neregistrované užívání/zneužívání/jiné než doporučené užívání

Z předložených údajů vyplynula významná rizika při neregistrovaném užívání, zneužívání a jiném než doporučeném užívání přípravku. Ze souhrnných přehledů vyšlo najevo, že ve velké části případů analyzovaných po uvedení léčivého přípravku na trh užívali pacienti přípravky v indikacích, které neměly žádnou souvislost s ADHD. U některých těchto onemocnění se jednalo o případy, na něž se vztahuje upozornění varující před užíváním methylfenidatu nebo pro něž je jeho užívání kontraindikováno.

Methylfenidat není určen k léčbě pacientů, u nichž se mohou projevovat některé příznaky ADHD, ale kteří nebyli formálně diagnostikováni. Je proto nezbytné dále zlepšit údaje o přípravku a poskytnout lékařům, kteří lék předepisují, pokyny pro jeho správné používání. Držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali distribuovat informační materiály s pokyny pro lékaře, kteří lék předepisují. Na žádost výboru CHMP se držitelé rozhodnutí o registraci dále také zavázali provést ve všech členských státech EU studie o užívání léčiva, aby zjistili míru jeho zneužívání.

2.8 Těhotenství a kojení

Bezpečnost užívání přípravků, které obsahují methylfenidat, během těhotenství a kojení byla posouzena výborem CHMP a dále projednána na zasedání pracovní skupiny pro bezpečnost v prosinci 2008. Obecně vzato neexistují známky teratogenicity u zvířat. V souladu s tím byl pozměněn souhrn údajů o přípravku.

3. Diskuse o celkové bezpečnosti a závěry

V rámci tohoto vědeckého hodnocení methylfenidatu byly přezkoumány dostupné údaje o bezpečnosti, získané z klinických a předklinických studií, spontánních hlášení a publikované literatury.

Jeho hlavním cílem bylo vyhodnocení kardiovaskulárního rizika přípravku pro děti, ale vyhodnocena byla i další rizika; cerebrovaskulární riziko, vliv na růst a dlouhodobá léčba, psychiatrické riziko a možné riziko leukémie.

Výbor CHMP se po předchozí diskusi shodl na tom, že k posouzení možných účinků methylfenidatu na kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody jsou nadále potřebné údaje o jeho dlouhodobém užívání. Další údaje jsou potřebné i pro zhodnocení psychiatrických důsledků a stejně tak i účinku léku na vývoj dětí. Je tedy třeba, aby byly tyto informace srozumitelné lékařům, kteří methylfenidat předepisují, a také veřejnosti, a aby u jednotlivých přípravků bylo v tomto smyslu upraveno znění informací o přípravku. V současnosti navíc probíhají klinické studie zkoumající tyto otázky a závěrečné zprávy budou předloženy příslušným regulačním orgánům. Držitelé rozhodnutí o registraci se rovněž zavázali dále prozkoumat dlouhodobé účinky na vývoj dětí. Nové údaje v tomto ohledu vyplynou z právě probíhající studie pohlavního dospívání.

Co se týká sebevražedných sklonů, zavázali se držitelé rozhodnutí o registraci využít současných znalostí a provést metaanalýzu údajů dostupných z různých klinických studií.

V zájmu minimalizace rizik je třeba zavést opatření umožňující průběžné zjišťování a vyhodnocování možných rizik. Držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali k jejich zavedení.

Na základě závěrů tohoto postupu přezkoumání záležitosti byl vypracován návrh výboru CHMP na doplnění a sjednocení znění informací o přípravku příslušných přípravků a na zařazení informací o sledování pacienta před zahájením léčby a po jejím ukončení, a dále na aktualizaci oddílů souhrnu údajů o přípravku, které souvisejí s kontraindikacemi a upozorněními, na sjednocení informací o nežádoucích účincích, ověření dávkování a užívání a na aktualizaci informací o užívání v průběhu těhotenství a kojení.

Aktualizace navrhovaná pro souhrn údajů o přípravku byla zohledněna i v příbalových informacích. Příbalové informace budou testovány z hlediska srozumitelnosti pro uživatele a výsledky budou předloženy příslušným regulačním orgánům.

Sjednocení předkládání zpráv PSUR a plánů řízení rizik držiteli rozhodnutí o registraci navíc zajistí, aby bezpečnostní informace byly členskými státy posuzovány souběžně v rámci pracovní skupiny pro farmakovigilanci (PhVWP), čímž bude zajištěna kontinuita procesu harmonizace.

4. Přínosy a rizika

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny zmiňované skutečnosti a dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků, které obsahují methylfenidat, při léčbě poruchy ADHD u dětí ve věku od 6 let je příznivý, a doporučil, aby registrace byla zachována v souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku, příbalových informacích (uvedené v příloze III) pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- Výbor vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících methylfenidat, které bylo zahájeno na podnět Evropské komise.
- Výbor posoudil všechny dostupné předložené údaje o bezpečnosti přípravků, které obsahují methylfenidat.
- Výbor zvážil poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které obsahují methylfenidat, při léčbě poruchy ADHD u dětí ve věku od 6 let a u dospívajících v rámci EU. To zahrnovalo posouzení dopadů rizik kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních a psychiatrických poruch na poměr přínosů a rizik. Bylo také vyhodnoceno riziko karcinogenicity, účinků na růst a účinků dlouhodobé léčby.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje o přípravku by u všech přípravků, které obsahují methylfenidat, měly zahrnovat stejné bezpečnostní informace, a doporučil proto sjednocení příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací. Dále by měly být sjednoceny také plány řízení rizik těchto přípravků.

Výbor CHMP v důsledku toho doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I. Změny příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací těchto přípravků jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

DODATKY K SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hyperaktivita s poruchou pozornosti (ADHD)

Methylfenidát je indikován jako součást komplexního léčebného programu pro hyperaktivitu s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí ve věku 6 let a starších, jestliže se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečnými. Léčba musí probíhat pod dohledem specialisty na poruchy chování u dětí. Diagnóza by měla být stanovena dle kritérií DSM-IV nebo směrnic v ICD-10 a měla by být založena na úplné anamnéze a vyhodnocení pacienta. Diagnóza nemůže být stanovena pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více symptomů.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa a neexistuje jednoduchý diagnostický test. Adekvátní diagnóza vyžaduje využití lékařských a specializovaných psychologických, vzdělávacích a sociálních prostředků.

Komplexní léčebný program standardně zahrnuje psychologická, vzdělávací a sociální opatření stejně tak jako farmakoterapii a jeho cílem je dosáhnout stabilizace dítěte se syndromem poruchy chování charakterizovaným symptomy, které mohou zahrnovat dlouhodobější neschopnost udržet pozornost, těkavost, emocionální labilitu, impulzivnost, hyperaktivitu středního až těžkého stupně, drobné neurologické známky a abnormální EEG. Schopnost učení může být narušena nebo nemusí.

Léčba methylfenidátem není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí podat léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte ve vztahu k jeho věku.

Nezbytné je odpovídající umístění dítěte ve vzdělávacím systému a obvykle je nezbytná psychosociální intervence. Pokud se samotná nápravná opatření ukážou být nedostatečnými, musí být rozhodnutí předepsat stimulant založeno na pečlivém posouzení závažnosti symptomů dítěte. Použití methylfenidátu by mělo vždy odpovídat tomuto postupu v souladu se schválenou indikací a v souladu s pokyny pro předepisování léčivých přípravků/stanovení diagnózy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem specialisty na poruchy chování u dětí a/nebo mladistvých.

Screening před zahájením léčby

Před předepsáním léku je nezbytné provést základní vyhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta včetně stanovení krevního tlaku a srdeční akce. Komplexní anamnéza by měla dokumentovat souběžně podávanou medikaci, dřívější a stávající onemocnění nebo příznaky, včetně psychiatrických, rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti nebo náhlého neobjasněného úmrtí a přesný záznam výšky a tělesné hmotnosti před zahájením léčby na růstovém grafu (viz body 4.3 a 4.4).

Průběžné monitorování

Růst a psychiatrický a kardiovaskulární stav by měly být průběžně sledovány (viz také bod 4.4).

- Krevní tlak a pulz by měly být zaznamenány do procentuálního grafu při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících;
- Výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu by měly být zaznamenávány nejméně jednou za 6 měsíců s využitím růstového grafu;

- Rozvoj nových nebo zhoršení preexistujících psychiatrických onemocnění by měly být monitorovány při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta.

Pacienti by měli být monitorováni pro riziko odlišného užití, nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

Titrace dávky

Důkladná titrace dávky je při zahájení léčby methylfenidátem nezbytná. Titrace dávky by měla začít na nejnižší možné dávce.

Jiné síly tohoto léčivého přípravku a jiných přípravků obsahujících methylfenidát mohou být dostupné.

Maximální denní dávka methylfenidátu je [doplň se národní údaje].

[Držitel rozhodnutí o registraci by měl popsat přepočít dávky (mezi přípravky) a kroky vytitrování dávky, které odpovídají formě a síle jeho vlastního přípravku s obsahem methylfenidátu, a to v každém SPC methylfenidátu v Evropské Unii]

Dlouhodobé užívání (více než 12 měsíců) u dětí a mladistvých

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla systematicky vyhodnocena v kontrolovaných studiích. Léčba methylfenidátem by neměla být a nemusí být trvalá. Podávání methylfenidátu je obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát dětem a mladistvým s ADHD dlouhodobě (více než 12 měsíců), by měl pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikací vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu dítěte methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (nejlépe v průběhu školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přetrvávat.

Snížení dávkování a vysazení

Léčba musí být ukončena, pokud se symptomy po odpovídající úpravě dávky během jednoho měsíce nevylepší. Pokud dojde k paradoxnímu zhoršení symptomů nebo jiným závažným nežádoucím účinkům, měla by se dávka snížit nebo přípravek vysadit.

Dospělí

Methylfenidát není schválen pro podávání dospělým s ADHD. Bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny nebyly stanoveny.

Starší osoby

Methylfenidát není doporučen k podávání starším osobám. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Děti mladší 6 let

Methylfenidát není doporučen k podávání dětem mladším 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

4.3 Kontraindikace

- Známa přecitlivělost na methylfenidát nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Zelený zákal.
- Feochromocytom

- V průběhu léčby neselektivními, ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během nejméně 14 dní po vysazení těchto léčivých přípravků, z důvodu rizika hypertenzní krize (viz bod 4.5).
- Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza.
- Diagnóza nebo anamnéza těžké deprese, anorexie/anorektické poruchy, sebevražedných sklónů, psychotických symptomů, závažných poruch nálady, mánie, schizofrenie nebo psychopatické/hraniční poruchy osobnosti.
- Diagnóza nebo anamnéza těžké a epizodické (1. typu) bipolární (afektivní) poruchy, která není zcela pod kontrolou.
- Preexistující kardiovaskulární onemocnění, včetně závažné hypertenze, srdečního selhání, arteriálního okluzivního onemocnění, anginy pectoris, hemodynamicky signifikantní vrozené srdeční vady, kardiomyopatií, infarktu myokardu, arytmií s potenciálem ohrožení života a „kanálopatií“ (onemocnění způsobených dysfunkcí iontových kanálů).
- Preexistující cerebrovaskulární onemocnění, cerebrální aneurysma, vaskulární abnormality včetně vaskulitidy nebo mrtvice.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba methylfenidátem není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí použít tento léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte ve vztahu k věku dítěte.

Dlouhodobé podávání (více než 12 měsíců) dětem a mladistvým

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého podávání methylfenidátu nebyla systematicky vyhodnocena v kontrolovaných studiích. Léčba methylfenidátem by neměla být a nemusí být trvalá. Podávání methylfenidátu je obvykle ukončeno v období puberty nebo po něm. Kardiovaskulární stav dlouhodobě léčených pacientů (tj. více než 12 měsíců) jejich růst, chuť k jídlu a rozvoj nových nebo zhoršení stávajících psychiatrických onemocnění musejí být pečlivě průběžně sledovány podle pokynů uvedených v bodech 4.2 a 4.4. Psychiatrické poruchy, které je potřeba monitorovat, jsou uvedeny níže a zahrnují (ale nejsou omezeny pouze na) motorické nebo vokální tiky, agresivní nebo nepřátelské chování, agitovanost, úzkost, depresi, psychózu, máni, přeludy, podrážděnost, nedostatek spontánnosti, stažení se a excesivní perseveraci.

Lékař, který se rozhodne podávat methylfenidát dlouhodobě (více než 12 měsíců) u dětí a mladistvých s ADHD, by měl pravidelně přehodnocovat dlouhodobý přínos tohoto léčivého přípravku pro individuálního pacienta s tím, že pacientovi na pokusná období medikaci vysadí a zhodnotí stav/chování pacienta bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl pro zhodnocení stavu dítěte methylfenidát vysazen nejméně jednou ročně (nejlépe v průběhu školních prázdnin). Zlepšení stavu může při dočasném nebo trvalém vysazení přetrvávat.

Dospělí

Methylfenidát není schválen pro podávání dospělým s ADHD. Bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny nebyly stanoveny.

Starší osoby

Methylfenidát není doporučován k podávání starším osobám. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Děti mladší 6 let

Methylfenidát není doporučován k podávání dětem mladším 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

Kardiovaskulární stav

U pacientů, u kterých je uvažováno o léčbě stimulačními léky, by měla být odebrána pečlivá anamnéza (včetně dotazu na rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti nebo neobjasněného úmrtí nebo maligní arytmie) a fyzické vyšetření k odhalení případného srdečního onemocnění, a pokud původní nálezy naznačují možnost srdečního onemocnění nebo jeho anamnézu, měla by být provedena další specializovaná kardiologická vyšetření. Pacienti, u kterých v průběhu léčby methylfenidátem došlo k rozvoji symptomů jako jsou palpitace, bolest na hrudníku při námaze, nevysvětlitelné mdloby, dušnost nebo jiné symptomy svědčící pro srdeční onemocnění, by měli neodkladně podstoupit kardiologické vyšetření.

Analýza dat z klinických studií s methylfenidátem u dětí a mladistvých s ADHD ukázala, že v porovnání s kontrolní skupinou došlo u pacientů užívajících methylfenidát k vzestupu systolického a diastolického krevního tlaku o více než 10 mmHg. Krátkodobé a dlouhodobé klinické následky těchto kardiovaskulárních účinků u dětí a mladistvých nejsou známy, ale možnost klinických komplikací v důsledku účinků pozorovaných v klinických studiích nemůže být vyloučena. **Při léčbě pacientů, jejichž základní onemocnění by mohlo být zhoršeno v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo frekvence tepu, je nutno postupovat s opatrností.** Viz bod 4.3 pro stavy/onemocnění, při kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována.

Kardiovaskulární stav by měl být pečlivě monitorován. Krevní tlak a puls by měly být zaznamenány při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců.

Použití methylfenidátu je kontraindikováno u některých preexistujících kardiovaskulárních onemocnění, **pokud nebylo obdrženo doporučení od dětského kardiologa (viz bod 4.3 “Kontraindikace”).**

Náhlá smrt a preexistující strukturální abnormality srdce nebo jiná kardiologická onemocnění

Náhlá smrt byla hlášena ve spojitosti s podáváním stimulantů centrálního nervového systému při obvyklých dávkách u dětí, z nichž některé měly strukturální abnormality srdce nebo jiné závažné srdeční problémy. Přestože některé závažné srdeční problémy samy o sobě mohou znamenat zvýšené riziko náhlé smrti, nejsou stimulanty doporučeny u dětí a mladistvých se známými strukturálními abnormalitami srdce, kardiomyopatií, závažnými abnormalitami srdečního rytmu nebo jinými závažnými srdečními problémy, které mohou být symptomatimetickými účinky stimulujícího léčivého přípravku zhoršeny.

Nesprávné užití a kardiovaskulární příhody

Nesprávné užití stimulantů centrálního nervového systému může být spojeno s náhlou smrtí a dalšími závažnými kardiovaskulárními nežádoucími příhodami.

Cerebrovaskulární onemocnění

Podívejte se na bod 4.3 pro cerebrovaskulární stavy, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována. Pacienti s dalšími rizikovými faktory (jako jsou kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, souběžná léčba zvyšující krevní tlak) by měli být po zahájení léčby methylfenidátem při každé kontrolní návštěvě vyšetřeni, zda se u nich neobjevily známky neurologické poruchy.

Cerebrální vaskulitida je pravděpodobně velmi vzácnou idiosynkratickou reakcí na expozici methylfenidátu. Existuje málo údajů, které by nasvědčovaly tomu, že mohou být identifikováni pacienti s vyšším rizikem a prvním náznakem základního klinického problému může být prvotní nástup symptomů. Včasná diagnóza založená na vysokém stupni podezření může umožnit okamžité vysazení methylfenidátu a včasnou léčbu. Diagnóza by proto měla být brána v úvahu u všech pacientů, u kterých se během terapie methylfenidátem objeví nové neurologické symptomy, které odpovídají cerebrální ischemii. Tyto symptomy mohou zahrnovat silnou bolest hlavy, pocit necitlivosti, slabost, paralýzu a poruchu koordinace, zraku, řeči, jazykových schopností nebo paměti.

Léčba methylfenidátem není kontraindikována u pacientů s hemiplegickou mozkovou obrnou.

Psychiatrická onemocnění

Komorbidita psychiatrických onemocnění u ADHD je běžná a při předepisování stimulantů by měla být brána v úvahu. V případě nenadálých psychiatrických symptomů nebo exacerbace stávajícího psychiatrického onemocnění by neměl být methylfenidát podáván, pokud u pacienta přínos nepřevažuje možné riziko.

Rozvoj nebo zhoršení psychiatrických poruch by mělo být sledováno při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta; vhodné může být přerušení léčby.

Exacerbace preexistujících psychotických a manických symptomů

U psychotických pacientů může podávání methylfenidátu exacerbovat symptomy poruchy chování a poruchy myšlení.

Vznik nových psychotických nebo manických symptomů

Při léčbě vzniklé psychotické symptomy (vizuální/taktilní/sluchové halucinace a bludy) nebo mánie u dětí a mladistvých bez předchozího psychotického onemocnění nebo mánie v anamnéze mohou být způsobeny stimulanty v běžných dávkách. Pokud dojde k výskytu manických nebo psychotických symptomů, měla by být posouzena možná příčinná úloha methylfenidátu a může být vhodné léčbu přerušit.

Agresivní a nepřátelské chování

Vznik nebo zhoršení agrese nebo nepřátelského chování může být způsobeno léčbou stimulanty. Pacienti léčení methylfenidátem by měli být při zahájení léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta bedlivě monitorováni, zda se u nich neobjevuje nebo nezhoršuje agresivní nebo nepřátelské chování. Lékaři by měli vyhodnotit potřebu úpravy léčebného režimu u pacientů, u kterých dochází ke změnám chování.

Sebevražedné sklony

Pacienti, u kterých se během léčby ADHD objeví sebevražedné myšlenky a chování by měli být ihned vyšetřeni svým lékařem. Měla by být zvážena možná exacerbace základního psychiatrického onemocnění a možná příčinná úloha léčby methylfenidátem. Může být nutné zahájit léčbu základního psychiatrického onemocnění a měla by být zvážena možnost vysazení methylfenidátu.

Tiky

Podávání methylfenidátu je spojeno s rozvojem nebo exacerbací motorických a verbálních tiků. Bylo také hlášeno zhoršení Tourettova syndromu. Měla by být posouzena rodinná anamnéza a podávání methylfenidátu dětem by mělo předcházet klinické vyšetření tiků nebo Tourettova syndromu. Pacienti by měli být pravidelně monitorováni, zda se u nich během léčby methylfenidátem neobjevují nebo nezhoršují tiky. **Monitorování by mělo proběhnout při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě pacienta.**

Úzkosti, agitovanost nebo napětí

Methylfenidát je spojován se zhoršením preexistující úzkosti, agitovanosti nebo napětí. Klinické vyhodnocení úzkosti, agitovanosti nebo napětí by mělo předcházet podávání methylfenidátu a pacienti by měli být **pravidelně během léčby, při každé úpravě dávky a poté nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě pacienta monitorováni, zda se u nich tyto symptomy neobjevují nebo se nezhoršují.**

Formy bipolárního onemocnění

Mimořádná pozornost by měla být věnována používání stimulantů k léčbě ADHD u pacientů s komorbidní bipolární poruchou (včetně neléčené bipolární poruchy 1. typu nebo jiných forem bipolární poruchy), protože se u těchto pacientů můžeme obávat možného urychlení/precipitace smíšené/manické epizody. Před

zahájením léčby methylfenidátem by měli být pacienti s komorbidními depresivními symptomy odpovídajícím způsobem sledováni, aby bylo možno určit, zda je u nich riziko vzniku bipolární poruchy; takové sledování by mělo zahrnovat detailní psychiatrickou anamnézu, včetně rodinné anamnézy sebevražd, bipolární poruchy a deprese. **Podrobné průběžné monitorování je u těchto pacientů nezbytné (viz výše „Psychiatrická onemocnění“ a bod 4.2). Pacienti by měli být monitorováni pro symptomy při každé úpravě dávky, poté nejméně každých 6 měsíců a při každé návštěvě pacienta.**

Růst

Středně snížený přírůstek hmotnosti a zpomalení růstu byly hlášeny při dlouhodobém podávání methylfenidátu u dětí.

Účinky methylfenidátu na konečnou výšku a konečnou hmotnost nejsou v současnosti známy a jsou studovány.

Během léčby methylfenidátem by měl být monitorován růst: výška, hmotnost a chuť k jídlu by měly být zaznamenávány nejméně po 6 měsících do růstového grafu. U pacientů, kteří nerostou nebo nezvyšují svou výšku nebo hmotnost podle očekávání, může být potřeba jejich léčbu vysadit.

Záchvaty

Methylfenidát by měl být podáván s opatrností u pacientů s epilepsií. Methylfenidát může snižovat konvulzivní práh u pacientů, kteří prodělali záchvaty, u pacientů, kteří měli abnormality na EEG bez prodělaných záchvatů a výjimečně u pacientů, kteří neprodělali záchvaty a neměli abnormality na EEG. Pokud se frekvence záchvatů zvyšuje nebo dojde k novému nástupu záchvatů, měla by být léčba methylfenidátem přerušena.

Zneužívání, nesprávné užití

Pacienti by měli být pečlivě monitorováni pro riziko nesprávného užití a zneužití methylfenidátu.

Methylfenidát by měl být, vzhledem k možnosti zneužívání, nesprávného použití, podáván s opatrností u pacientů se známou závislostí na drogách nebo alkoholu.

Chronické zneužívání methylfenidátu může vést k výrazné toleranci a psychické závislosti s různými stupni abnormálního chování. Může přímo dojít k psychotickým epizodám, především po parenterálním zneužívání.

Věk pacienta, přítomnost rizikových faktorů poruchy užívání látek (jako jsou komorbidní porucha opozičního vzoru nebo porucha chování a bipolární porucha) a dřívější nebo současné zneužití látky by měly být vzaty v úvahu při rozhodování o průběhu léčby ADHD. Opatrnost je třeba dodržovat u emočně nestabilních pacientů, například pacientů s anamnézou drogové nebo alkoholové závislosti, protože takoví pacienti mohou zvýšit vlastní iniciativou svou dávku.

U některých pacientů s vysokým rizikem zneužití látky nemusí být methylfenidát nebo jiné stimulanty vhodný a mělo by být rozhodnuto o léčbě, která nevyužívá stimulanty.

Vysazení

Vysazení přípravku musí probíhat pod pečlivým dohledem, protože může dojít k propuknutí deprese nebo chronicky zvýšené aktivity. U některých pacientů může být potřeba provádět dlouhodobější sledování.

Důkladný dohled je vyžadován při vysazení z důvodu zneužití, protože může dojít ke vzniku těžké deprese.

Únava

Methylfenidát by neměl být podáván k prevenci nebo léčbě běžných stavů únavy.

Pomocné látky: intolerance galaktózy/sacharózy [doplní se příslušné národní údaje].

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózo-galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance fruktózy, malabsorpcí sacharózy-izomaltózy nebo nedostatkem sacharázy-izomaltázy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát

Výběr přípravku obsahujícího methylfenidát by měl být proveden individuálně ošetřujícím lékařem a závisí na zamýšlené délce účinku.

Screening léku

Tento přípravek obsahuje methylfenidát, který může vyvolat falešně pozitivní výsledky laboratorních testů na amfetamíny, zejména u screeningových imunoassayí.

Ledvinná a jaterní insuficience

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním methylfenidátu pacientům s ledvinnou nebo jaterní insuficiencí.

Hematologické účinky

Bezpečnost dlouhodobého podávání methylfenidátu není zcela známa. V případě leukopenie, trombocytopenie, anemie nebo jiných změn by mělo být rozhodnuto o přerušení léčby.

Možnost gastrointestinální obstrukce [doplní se příslušné národní údaje]

Protože je tableta přípravku {Smyslený název} nedeformovatelná a nemění znatelně v gastrointestinálním traktu (GI) svůj tvar, neměla by být běžně podávána pacientům se závažným zúžením gastrointestinálního traktu (patologickým nebo iatrogenním) nebo pacientům s dysfagií nebo se závažným problémem s polykáním tablet. Byly zaznamenány vzácné případy obstrukčních symptomů u pacientů se známými zúženými ve spojení s užitím léků v nedeformovatelné formě s prodlouženým uvolňováním.

Vzhledem k provedení tablety s prodlouženým uvolňováním by měl být přípravek {Smyslený název} užíván pouze pacienti, kteří jsou schopni polknout celou tabletu. Pacienti by měli být informováni, že přípravek {Smyslený název} musí být polykán vcelku za pomoci tekutin. Tablety by neměly být žvýkány, rozdělčovány nebo drceny. Léčivo se nachází uvnitř neabsorbovatelného obalu vytvořeného k řízenému uvolňování léčiva. Obal tablety je odstraněn z těla; pacienti by se neměli znepokojovat, pokud příležitostně zaznamenají ve své stolici cosi podobného tabletě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Není známo, jak by mohl methylfenidát ovlivnit koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků v plazmě. Proto je při kombinaci methylfenidátu s jinými přípravky, především s těmi, které mají úzký terapeutický rozsah, doporučena opatrnost.

Methylfenidát není metabolizován pomocí cytochromu P450 v klinicky významném rozsahu. Neočekává se, že by induktory nebo inhibitory cytochromu P450 měly nějaký významný vliv na farmakokinetiku methylfenidátu. A naopak, d- a l- enantiomery methylfenidátu neinhibují významně cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A.

Přesto existují hlášení, která naznačují, že methylfenidát může inhibovat metabolismus kumarinových antikoagulantů, antikonvulsiv (např. fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu) a některých antidepresiv (tricyklických a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu). Při zahájení nebo ukončení léčby

methylnfenidátem může být nezbytné přizpůsobit dávkování těchto již užívaných léčivých přípravků a stanovit koncentrace léčiv v plazmě (nebo pro kumarin koagulační časy).

Farmakodynamické interakce

Antihypertenziva

Methylnfenidát může snižovat účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě hypertenze.

Použití s léčivými přípravky zvyšujícími krevní tlak

Opatrnost je doporučována u pacientů léčených methylnfenidátem a jakýmkoliv jiným přípravkem, který může také zvýšit krevní tlak (viz také body o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocněních v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Z důvodu možné hypertenzní krize je methylnfenidát kontraindikován u pacientů léčených (v současné době nebo v předcházejících 2 týdnech) neselektivními ireverzibilními inhibitory MAO (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Použití s alkoholem

Alkohol může zhoršit nežádoucí účinky psychoaktivních léčiv, včetně methylnfenidátu, na CNS. Proto je pacientům doporučeno neužívat během léčby alkohol.

Použití s halogenovanými anestetiky

Existuje riziko náhlého vzestupu krevního tlaku v průběhu operativního zákroku. Pokud je plánována operace, neměl by být methylnfenidát užit v den operace.

Použití s centrálně působícími alfa-2 agonisty (např. klonidinem)

Závažné nežádoucí účinky, včetně náhlé smrti, byly hlášeny při souběžném užití s klonidinem. Bezpečnost podání methylnfenidátu v kombinaci s klonidinem nebo jinými centrálně působícími alfa-2 agonisty nebyla systematicky hodnocena.

Použití s dopaminergickými léčivými přípravky

Opatrnost je doporučována při podávání methylnfenidátu s dopaminergními léčivými přípravky včetně antipsychotik. Protože převažujícím účinkem methylnfenidátu je zvýšení extracelulárních hladin dopaminu, může být společné podávání methylnfenidátu s přímými a nepřímými agonisty dopaminu (zahrnujícími DOPA a tricyklická antidepresiva) nebo s antagonisty dopaminu (včetně antipsychotik) spojeno sfarmakodynamickými interakcemi.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje omezené množství údajů o podávání methylnfenidátu těhotným ženám.

Byla zaznamenána spontánní hlášení případů neonatální kardiorepirační toxicity, konkrétně tachykardie plodu a respiračních potíží.

Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu pouze při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Methylnfenidát není doporučen k podávání v těhotenství, pokud není provedeno klinické rozhodnutí, že odložení léčby může znamenat pro těhotenství větší riziko.

Kojení

Methylnfenidát byl nalezen v mateřském mléce žen léčených methylnfenidátem.

Existuje jeden zaznamenaný případ dítěte, u kterého došlo k nespecifickému poklesu hmotnosti během období expozice, ale k upravení stavu a nárůstu hmotnosti došlo po přerušení léčby matky methylfenidátem. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno.

Mělo by být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu/zdržet se léčby methylfenidátem tak, že se vezmou v úvahu přínosy kojení pro dítě a přínosy terapie pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methylfenidát může způsobit závratě, malátnost a vizuální poruchy včetně problémů s akomodací, diplopií a rozmazaným viděním. Může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být upozorněni na tyto možné nežádoucí účinky a mělo by jim být doporučeno, aby v případě, že se tyto příznaky u nich objeví, neprováděli potenciálně nebezpečné činnosti, jako jsou řízení a obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka ukazuje všechny nežádoucí účinky pozorované při klinických studiích a ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku {Smyslený název} a dalších přípravků obsahujících methylfenidát-hydrochlorid na trh. Pokud byly četnosti nežádoucích účinků přípravku {Smyslený název} odlišné od četností nežádoucích účinků jiných přípravků obsahujících methylfenidát, byla použita nejvyšší četnost z obou databází.

Stanovení četnosti:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné ($< 1/10,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánovýc h systémů	Nežádoucí účinky					
	Frekvence					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Neznámé
Infekce a infestace		Nasofaryngit ida				
Poruchy krve a lymfatické ho systému					Anemie, leukopenie, trombocyto penie, trombocyto penická purpura	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce jako jsou angioneurotický edém, anafylaktické reakce, otok ušního boltce, puchýřovitá onemocnění, exfoliativní			

			onemocnění, urtikárie, svědění a vyrážky a erupce			
Poruchy metabolis mu a výživy*		Anorexie, snížená chuť k jídlu, středně snížený přírůstek hmotnosti a výšky při delším užívání dětmi				
Psychiatric ké poruchy*	Nespavost, nervozita	Anorexie, afektivní labilita, agrese*, agitovanost*, úzkost*, deprese*, iritabilita, abnormální chování	Psychotické poruchy*, sluchové, zrakové a taktilní halucinace*, zlost, sebevražedné myšlenky*, porucha nálady, kolísání nálady, nervozita, plačtivost, tiky, zhoršení preexistujících tiků nebo Tourettova syndromu*, hypervigilance, poruchy spánku	Manie*, dezorientace, porucha libida	Pokus o sebevraždu (zahrnující dokonanou sebevraždu)*, přechodná depresivní nálada*, abnormální myšlení, apatie, repetitivní chování, nadměrné zaměření se	Bludy*, poruchy myšlení*, stav zmatenosti; Byly popsány případy zneužití a závislosti, častěji u přípravků s okamžitým uvolňováním (četnost není známá)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, dyskineze, psycho- motorická hyperaktivita , ospalost	Sedace, třes		Konvulze, choreatetoi dní pohyby, reverzibilní ischemický neurologick ý deficit, neuroleptic ký maligní syndrom (NMS; hlášení byla ve většině případů nedostatečn ě dokumento vána, pacienti užívali také	Cerebrovask ulární poruchy* (zahrnující vaskulitidu, cerebrální krvácení, cerebrovasku lární příhody, cerebrální arteritidu, cerebrální okluzi), křeče typu grand mal*, migréna

					jiné léky, takže je úloha methylfeni dátu nejasná)	
Poruchy oka			Diplopie, rozmazané vidění	Problémy s akomodací, mydriáza, porucha zraku		
Srdeční poruchy*		Arytmie, tachykardie, palpitace	Bolest na hrudi	Angina pectoris	Srdeční zástava, infarkt myokardu	Supraventrikulární tachykardie, bradykardie, ventrikulární extrasystoly, extrasystoly
Cévní poruchy*		Hypertenze			Cerebrální arteriitida a/nebo okluze, periferní chlad, Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, bolest hltanu a hrtanu	Dušnost			
Gastrointestinální poruchy		Abdominální bolest, průjem, nevolnost, žaludeční dyskomfort a zvracení. Tyto problémy obvykle vyvstanou na začátku léčby a mohou být zmírněny souběžným příjmem potravy. Sucho v ústech.	Zácpa			

Poruchy jater a žlučových cest:			Zvýšené hladiny jaterních enzymů		Abnormální jaterní funkce, včetně jaterního kómatu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, pruritus, vyrážka, kopřivka	Angioneurotický edém, puchýřovitá onemocnění, exfoliativní onemocnění	Hyperhidróza, makulární vyrážka, erytém	Erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fixní lékový exantém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	Myalgie, svalové záškuby		Svalové křeče	
Poruchy ledvin a močových cest:			Hematurie			
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, retardace růstu při dlouhodobém užívání dětmi*	Bolest na hrudi, únava		Náhlá srdeční smrt*	Hrudní dyskomfort, hyperpyrexie
Vyšetření		Změny krevního tlaku a srdečního tepu (obvykle vzrůst)*, pokles hmotnosti*	Srdeční šelest, zvýšená hladina jaterních enzymů			Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížený počet krevních destiček, abnormální počet bílých krvinek

*Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Při léčbě předávkovaných pacientů je nutno počítat s prodlouženým uvolňováním methylfenidátu z této lékové formy..

Známky a symptomy

Akutní předávkování, převážně jako důsledek nadměrné stimulace centrálního a sympatického nervového systému, může vyústit ve zvracení, agitovanost, třes, hyperreflexii, svalové záškuby, křeče (mohou být následovány kómatem), euforii, zmatenost, halucinace, delirium, pocení, návaly horka, bolest hlavy, hyperpyrexii, tachykardii, palpitace, srdeční arytmie, hypertenzi, mydriázu a suchost slizničních membrán.

Léčba

Neexistuje specifické antidotum pro předávkování methylfenidátem.

Léčba se skládá z příslušných podpůrných opatření.

Pacient musí být ochráněn proti sebepoškození a proti externím podnětům, které by mohly zhoršit již přítomnou nadměrnou stimulaci. Pokud známky a symptomy nejsou tak závažné a pacient je při vědomí, měla by být provedena laváž žaludku nebo vyvoláno zvracení. Před provedením výplachu žaludku je nutno zvládnout agitovanost a záchvaty, pokud jsou přítomny, a zajistit dýchací cesty. Další opatření k detoxifikaci střev zahrnují podání aktivovaného živočišného uhlí a laxativ. V případě těžké intoxikace by měla být před provedením žaludečního výplachu podána pečlivě titrovaná dávka benzodiazepinu.

Intenzivní péče musí být poskytnuta k udržení dostatečné krevní cirkulace a respirace; externí chladicí opatření mohou být nutná při hyperpyrexii.

Účinnost peritoneální dialýzy nebo extrakorporální hemodialýzy při předávkování methylfenidátem nebyla stanovena.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Při celoživotních studiích kancerogenity u potkanů a myší byl zaznamenán pouze u myších samců zvýšený počet maligních tumorů jater. Význam tohoto nálezu pro člověka není znám.

Methylfenidát neovlivnil reprodukční schopnost nebo plodnost při nízkých násobcích klinické dávky.

Těhotenství-vývoj embrya/plodu

Methylfenidát není považován za teratogenní u potkanů a králíků. Fetální (tj. celková ztráta vrhu) a mateřská toxicita byla zaznamenány u potkanů při dávkách toxických pro matku.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

...[]...

1. CO JE METHYLFENIDÁT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

...[]...

Methylfenidát se používá k léčbě poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dospívajících a u dětí ve věku od 6 let, v jejichž případě se jiná nefarmaceutická opatření ukáží jako nedostatečná.

Methylfenidát by měl být používán spolu s dalšími formami léčby jako součást komplexního léčebného programu. Komplexní léčebný program typicky zahrnuje psychologická, výchovná a sociální opatření a také farmakoterapii a je zaměřen na stabilizaci dětí s ADHD s příznaky, které mohou zahrnovat chronický výskyt nepozornosti v anamnéze, těkavost, emoční labilitu, vznětlivost, střední až těžkou hyperaktivitu, mírné neurologické příznaky a abnormální elektroencefalogram (EEG). Může ale nemusí být narušena schopnost učení. Diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více příznaků. Náležité stanovení diagnózy vyžaduje použití lékařských a speciálních psychologických, výchovných a sociálních prostředků.

Léčba methylfenidátem smí být zahájena a prováděna pouze pod dohledem odborníka na poruchy chování dětí a/nebo dospívajících.

Léčba methylfenidátem není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí o podání tohoto léku musí být založeno na velice důkladném stanovení závažnosti a chroničnosti příznaků ve vztahu k věku dítěte. Podávání methylfenidátu musí být vždy v souladu se schválenou indikací a v souladu s pokyny pro předepisování a diagnostikování.

...[]...

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE METHYLFENIDÁT UŽÍVAT ...[]...

Neužívejte methylfenidát, pokud Vy nebo Vaše dítě

- jste přecitlivělý/á (alergický/á) na methylfenidát nebo na kteroukoliv jinou složku přípravku,
- máte glaukom (zvýšený nitrooční tlak),
- máte feochromocytom (nádor nadledvin),
- užíváte léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) k léčbě deprese nebo jste MAOI užíval/a v posledních 14 dnech,
- máte problémy se štítnou žlázou,
- trpíte mentální anorexií nebo anorektickými poruchami,
- trpíte depresí, poruchami nálady, mánií nebo máte sebevražedné myšlenky,
- trpíte psychotickými příznaky nebo schizofrenií nebo psychopatickou/hraniční poruchou osobnosti,
- byla vám diagnostikována nebo máte v anamnéze těžkou a epizodickou (typ I) bipolární (afektivní) poruchu,
- máte problémy se srdcem jako je prodělaný infarkt, nepravidelný rytmus, bolest a nepříjemné pocity na hrudi, srdeční selhání, srdeční onemocnění nebo významné potíže se strukturou nebo funkcí srdce, které byly přítomny již při narození,
- máte velmi vysoký krevní tlak nebo zúžení cév, které má případně za následek bolest v pažích a dolních končetinách,
- prodělal/a jste cévní mozkové onemocnění, jako je mrtvice, mozkové aneuryzma nebo cévní abnormality včetně zánětu mozkových cév.

Methylfenidát není schválen pro použití u dospělých s ADHD.

Methylfenidát nesmí být podáván dětem mladším 6 let nebo starším osobám, jelikož bezpečnost a přínosy použití v těchto věkových skupinách nebyly stanoveny.

Při užívání methylfenidátu je zapotřebí zvláštní opatrnosti. Informujte lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě

- máte užívat tyto tablety déle než 12 měsíců (viz oddíl 3 níže, o dlouhodobém užívání),
- vstupujete do puberty,
- chystáte se přestat užívat methylfenidát, protože Váš lékař chce sledovat Vás nebo Vaše dítě kvůli depresi,
- máte onemocnění srdce nebo jiný závažný problém se srdcem,
- měl/a jste záchvaty (křeče, epilepsii) nebo abnormální EEG (zobrazení aktivity mozku na elektroencefalogramu),
- máte vysoký krevní tlak,
- máte potíže s játry nebo ledvinami,
- máte psychiatrickou poruchu,
- máte pohybové nebo verbální tiky (těžko kontrolovatelné, opakované škubání jakékoli části těla nebo opakování zvuků a slov),
- vidíte, slyšíte nebo cítíte věci, které nejsou (halucinace),
- jste přesvědčen/a o věcech, které nejsou skutečné (bludy),
- jste neobvykle podezřívavý/á (paranoia),
- proděláváte změny nálady, jako je rychlé nebo impulsivní myšlení následované pocitem podrážděnosti nebo emocionálním a sociálním stáhnutím,
- máte sebevražedné myšlenky nebo chování,
- cítíte se sklesle nebo provinile,
- jste rozrušený/á, úzkostlivý/á nebo napjatý/á,
- nově se objevuje nebo se zhoršuje stávající agresivní nebo nepřátelské chování.

Informujte lékaře ještě před léčbou, pokud se některý z výše uvedených stavů nebo

příznaků u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytuje.

Prověření, která Váš lékař učiní před zahájením léčby methylfenidátem:

Aby Váš lékař mohl rozhodnout, zda je methylfenidát pro Vás nebo Vaše dítě vhodnou léčbou, probere s Vámi tato témata:

- jakékoli léky, které Vy nebo Vaše dítě užíváte,
- jakékoli jiné zdravotní potíže (jako je srdeční onemocnění), které Vy nebo Vaše dítě můžete mít,
- zda se vyskytuje v rodinné anamnéze náhlé nevysvětlené úmrtí,
- jak se Vy nebo Vaše dítě cítíte, tj. zda si připadáte emocionální, máte podivné myšlenky nebo zda jste měli některé z těchto pocitů v minulosti,
- jakékoli problémy duševní či psychiatrické nebo problémy s chováním, které Vy nebo Vaše dítě nebo jiní členové rodiny máte nebo jste měli v minulosti, Váš lékař s Vámi zvláště probere, zda Vy nebo Vaše dítě máte riziko vzniku bipolární (afektivní) poruchy, což zahrnuje prověření psychiatrické anamnézy, včetně výskytu sebevraždy, bipolární poruchy a deprese v rodinné anamnéze,
- změří Vaši výšku a váhu nebo výšku a váhu Vašeho dítěte, srdeční frekvenci a krevní tlak a zaznamená tyto údaje do tabulky,
- zda se v rodině vyskytly tiky.

Je důležité, abyste poskytli veškeré informace, aby Váš lékař mohl rozhodnout, zda methylfenidát je pro Vás nebo Vaše dítě vhodným lékem. Váš lékař může usoudit, že Vy nebo Vaše dítě potřebujete ještě další vyšetření, dříve než začnete tento lék užívat.

Užívání jiných léků

Prosím informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte jiné léky, může methylfenidát ovlivnit jejich účinek nebo může působit nežádoucí účinky. Pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte některý z následujících léků, poraďte se s lékařem, dříve než začnete methylfenidát užívat:

- neselektivní, ireverzibilní, inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (používané k léčbě deprese),
- látky působící stažení cév (léky, které mohou vyvolat zvýšení krevního tlaku),
- léky používané ke snížení krevního tlaku, například klonidin, guanetidin, verapamil, propranolol atd.,
- některé léky proti kašli a nachlazení, které obsahují látky, jež mohou ovlivnit krevní tlak; je tedy důležité se poradit s lékárníkem, kupujete-li si některé z těchto přípravků,
- léky k léčbě deprese, včetně amitriptylinu, imipraminu a fluoxetinu, paroxetinu,
- léky k léčbě epilepsie (antikonvulziva) (např. fenobarbital, fenytoin, primidon, atd.),
- léky, které ředí krev a zabraňují vzniku krevních sraženin (např. warfarin),
- dopaminergní léky, včetně antipsychotik.

Pokud je plánován chirurgický zákrok za použití halogenovaných anestetik (určitý druh anestetik), neužívejte Vy nebo Vaše dítě methylfenidát v den zákroku kvůli riziku náhlého zvýšení krevního tlaku během chirurgického zákroku.

Vyšetření na užívání drog

Tento lék může způsobit pozitivní výsledek vyšetření, kterým se zjišťuje užívání drog.

Pokud máte jakékoli pochybnosti, zda léky, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, patří do výše uvedeného seznamu, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, dříve než začnete methylfenidát užívat.

{Pro zahrnutí do příbalových informací u lékové formy methylfenidátu s neřízeným uvolňováním:}

„Užívání methylfenidátu s jídlem a pitím

Užívání methylfenidátu s jídlem může pomoci zmírnit bolesti žaludku, pocit nevolnosti nebo zvracení.“

Užívání methylfenidátu s alkoholem

Při léčbě tímto lékem nesmíte Vy nebo Vaše dítě pít alkohol, neboť alkohol může zhoršit vedlejší účinky tohoto léku. Pamatujte na to, že některé potraviny a léky obsahují alkohol.

Těhotenství a kojení

Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi před zahájením léčby methylfenidátem, zda:

- jste Vy nebo Vaše dítě pohlavně aktivní. Váš lékař s Vámi probere vhodnou antikoncepci.
- jste Vy nebo Vaše dcera těhotná nebo si myslíte, že je to možné. Váš lékař rozhodne, zda byste Vy nebo Vaše dcera měla užívat methylfenidát.
- Vy nebo Vaše dcera kojíte nebo plánujete kojit. Informace o tom, zda methylfenidát přestupuje do mateřského mléka, jsou omezené. Váš lékař proto rozhodne, zda byste Vy nebo Vaše dcera měla při užívání methylfenidátu kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání methylfenidátu se mohou objevit závratě, ospalost a poruchy vidění. Pokud se takové vedlejší příznaky objeví, může být nebezpečné provádět jakékoli rizikové činnosti, jako je řízení dopravních prostředků, obsluha strojů, jízda na kole nebo lezení po stromech, až do té doby, než si budete jisti, že Vy nebo Vaše dítě jimi nemůžete být ovlivněni.

Důležité informace o některých složkách přípravku methylfenidát

[podle potřeby se doplní národní údaje]

...[]...

3. JAK SE METHYLFENIDÁT <UŽÍVÁ> <POUŽÍVÁ>

...[]...

Váš lékař provede před zahájením léčby, při každé změně dávky a dále nejméně každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě různá vyšetření, aby ověřil, že je methylfenidát stále přijatelně bezpečný a přínosný.

Vyšetření budou zahrnovat:

- změření krevního tlaku a srdečního tepu a zaznamenání těchto hodnot do tabulky, při každé změně dávky a dále nejméně každých šest měsíců nebo při každé návštěvě,
- změření výšky, váhy a posouzení chuti k jídlu a zaznamenání výsledků do tabulky, při každé změně dávky a dále nejméně každých šest měsíců nebo při každé návštěvě,
- posouzení psychiatrických příznaků, při každé změně dávky a dále nejméně každých šest měsíců nebo při každé návštěvě.

Titrace dávky

Na začátku léčby methylfenidátem je nutná pečlivá titrace dávky. Titrace dávky musí začít na nejnižší možné dávce.

<Vždy <užívejte><používejte> methylfenidát přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým <lékařem><nebo><lékárníkem>.> <Obvyklá dávka přípravku je...>

Pokud se Vy nebo Vaše dítě necítíte s tímto přípravkem lépe, může Váš lékař rozhodnout, že je zapotřebí jiná léčba. Pokud se stav Vašeho dítěte po 1 měsíci léčby methylfenidátem nezlepší, sdělte to lékaři.

Dlouhodobá léčba

Není nutné, aby léčba methylfenidátem byla neomezeně dlouhodobá. Pokud je methylfenidát užíván déle než jeden rok, Váš lékař léčbu methylfenidátem jednou ročně na krátkou dobu přeruší, aby viděl, zda je lék stále zapotřebí. Vy nebo Vaše dítě můžete pozorovat přínos i po dočasném či trvalém zastavení léčby. Toto může proběhnout během školních prázdnin.

Pacienti na dlouhodobé léčbě (tj. déle než 12 měsíců) musí být následně pečlivě sledováni, zvláště s ohledem na kardiovaskulární stav, růst, chuť k jídlu, rozvoj *de novo* nebo zhoršení stávajících psychiatrických příznaků.

Zneužití

Vaše dítě musí být sledováno kvůli riziku zneužití, nevhodného a nesprávného použití methylfenidátu. Dlouhodobé zneužívání methylfenidátu může vést k významné toleranci, psychologické závislosti, abnormálnímu chování, psychotickým epizodám. Tento lék je určen pouze pro Vás nebo pro Vaše dítě. Lék musí být předepsán pouze lékařem, a nesmíte jej proto dát nikomu jinému. Jiným lidem by mohl ublížit, i přestože mají stejné příznaky jako Vaše dítě.

Jestliže jste <užil(a)> <použil(a)> více methylfenidátu, než jste měl(a)

Pokud jste užil/a Vy nebo Vaše dítě příliš mnoho tablet, kontaktujte lékaře nebo nejbližší pohotovostní službu v nemocnici a sdělte jim, kolik tablet jste Vy nebo Vaše dítě užil/a.

Známky předávkování mohou zahrnovat: zvracení, neklid, třes, nekontrolované pohyby, svalové záškuby, záchvaty křečí (mohou být následovány komatem), pocity extrémního štěstí, zmatenost (těžká zmatenost), halucinace (vidění, cítění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné), pocení, návaly, bolesti hlavy, vysoká horečka, změny srdečního rytmu (pomalý, rychlý nebo nepravidelný), vysoký krevní tlak, rozšířené zornice a sucho v nose a ústech.

Jestliže jste zapomněl/a <užít> <použít> methylfenidát

<užijte nebo dejte Vašemu dítěti další dávku v době, kdy má být podána. Nikdy neužívejte dvojitou dávku, abyste dohnali zapomenutou <tabletou> <dávku> <...>.>

Jestliže jste přestal(a) <užívat> <používat> methylfenidát

Podávání tablet by nemělo být náhle zastaveno. Postupujte přesně podle pokynů lékaře. Při vysazování léčby je nutné pečlivé sledování, neboť může dojít k odhalení deprese nebo chronické hyperaktivitě.

<Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého <lékaře> <nebo> <lékárníka>.>

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i methylfenidát nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pravděpodobnost výskytu vedlejších účinků je následující:

Velmi časté (více než 1 z 10 pacientů)

Časté (více než 1 ze 100 pacientů a méně než 1 z 10 pacientů)

Méně časté (více než 1 ze 1 000 pacientů a méně než 1 ze 100 pacientů)

Vzácné (více než 1 ze 10 000 pacientů a méně než 1 z 1 000 pacientů)
Velmi vzácné (méně než 1 z 10 000 pacientů)
Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci odhadnout).

Nejběžnější vedlejší účinky jsou nervozita, nespavost a bolest hlavy.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud trpíte některými z níže uvedených vedlejších účinků nebo z nich máte obavy, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:**

- výrazné změny nálady nebo osobnosti,
- mánie,
- psychotické poruchy, včetně zrakových, dotekových a sluchových halucinací nebo bludy,
- bušení srdce, nevysvětlená tísnivá bolest na hrudi, dušnost (tyto příznaky mohou být někdy známkou srdečního onemocnění),
- ochrnutí nebo zhoršení pohybu a zraku, potíže při řeči (mohou být příznaky zánětu mozkových cév).

Účinky na růst a vývoj

Je-li methylfenidát užíván po dlouhou dobu, může u některých dětí způsobit zpomalení růstu (váhového a/nebo výškového přírůstku). Váš lékař bude tudíž pečlivě sledovat Vaši výšku a váhu nebo výšku a váhu Vašeho dítěte a stejně tak i to, jak Vy nebo Vaše dítě jíte. Pokud Vy nebo Vaše dítě nerostete nebo nepřibíráte na váze tak, jak byste měli, může být léčba methylfenidátem na krátkou dobu pozastavena.

Mezi další vedlejší účinky patří:

Infekční a parazitární onemocnění

Časté: nazofaryngitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: anémie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenická purpura
Není známo: pancytopenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivní reakce jako je angioneurotický edém, anafylaktické reakce, aurikulární otok, puchýřnatá onemocnění, exfoliativní onemocnění, kopřivka, svědění, vyrážky a erupce

Poruchy metabolismu a výživy*

Časté: anorexie, snížená chuť k jídlu, mírně snížený váhový a výškový přírůstek při dlouhodobém podávání u dětí*

Psychiatrické poruchy*

Velmi časté: nespavost, nervozita

Časté: anorexie, afektivní labilita, agresivita*, neklid*, deprese*, podrážděnost, abnormální chování

Méně časté: psychotické poruchy*, sluchové, zrakové a dotykové halucinace*, zuřivost, sebevražedné myšlenky*, pozměňovaná nálada, změny nálady, neklid, pláčivost, tiky*, zhoršení již existujících tiků nebo Tourettův syndrom*, nadměrná bdělost, poruchy spánku

Vzácné: mánie*, dezorientace, poruchy libida

Velmi vzácné: sebevražedné pokusy (včetně dokonané sebevraždy)*, přechodné deprese*, abnormální myšlení, apatie, opakující se chování, přílišné soustředění na určitou věc

Není známo: bludy*, poruchy myšlení*, stav zmatenosti

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: závrať, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita, ospalost

Méně časté: útlum, třes

Velmi vzácné: křeče, choreoatetoidní pohyby, reverzibilní ischemický neurologický deficit, neuroleptický maligní syndrom (NMS, hlášení byla špatně zdokumentována a ve většině případů pacienti užívali ještě další léky, takže role methylfenidátu je nejasná)

Není známo: cerebrovaskulární poruchy* (zahrnující zánět cév, mozkové krvácení, cerebrovaskulární příhody, záněty mozkových tepen, mozkový infarkt), křeče typu grand mal*, migréna

Poruchy oka

Méně časté: dvojité vidění, rozmazané vidění

Vzácné: potíže s oční akomodací, mydriáza, poruchy vidění

Srdeční poruchy*

Časté: arytmie, tachykardické palpitace

Méně časté: bolest na hrudi

Vzácné: angina pectoris

Velmi vzácné: zástava srdce, infarkt myokardu

Není známo: supraventrikulární tachykardie, bradykardie, ventrikulární extrasystoly, extrasystoly

Cévní poruchy*

Časté: hypertenze

Méně časté:

Velmi vzácné: záněty mozkových tepen a/nebo mozkový infarkt, studené končetiny, Raynaudův fenomén

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel, faryngolaryngeální bolest

Méně časté: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, průjem, nevolnost, žaludeční obtíže a zvracení – *{pro zahrnutí do příbalových informací u lékové formy s neřízeným uvolňováním:}* „tyto vedlejší účinky se obvykle vyskytují na začátku léčby a mohou být zmírněny současným příjmem potravy“, sucho v ústech.

Méně časté: zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšení hodnot jaterních enzymů

Velmi vzácné: abnormální funkce jater, včetně jaterního komatu

Poruchy kůže a podkoží

Časté: alopecie, svědění, vyrážka, kopřivka

Méně časté: angioneurotický edém, puchýřnaté stavy, exfoliativní stavy

Vzácné: nadměrné pocení, makulární vyrážka, erytém

Velmi vzácné: erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, poléková kožní vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: artralgie

Méně časté: bolest svalů, svalové záškuby

Velmi vzácné: svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: hematurie

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Vzácné: gynekomastie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: horečka, zpomalení růstu u dětí při dlouhodobém podávání*

Méně časté: bolest na hrudi, únava

Velmi vzácné: náhlá srdeční smrt*

Není známo: tlak na hrudi, horečka

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: změny krevního tlaku a srdečního tepu (obvykle zvýšení)*, pokles váhy*

Méně časté: srdeční šelest*, zvýšení hodnot jaterních enzymů

Velmi vzácné: zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, pokles počtu krevních destiček, abnormální hodnoty bílých krvinek

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

...[]...

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY REGISTRACE

PODMÍNKY REGISTRACE

Příslušné vnitrostátní orgány, koordinované v příslušných případech referenčním členským státem, zajistí, aby byly držitelé rozhodnutí o registraci splněny následující podmínky:

Informace o přípravku

Příbalové informace

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli sjednotit příslušné znění příbalových informací tak, aby odpovídaly změnám navrženým v souhrnu údajů o přípravku. Znění příbalových informací, schválené výborem CHMP, by mělo být revidováno, aby bylo lépe srozumitelné pacientům, a jejich srozumitelnost by měla být testována uživateli.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Studie navržená tak, aby:

- 1) zhodnotila vztah mezi užíváním léčivých přípravků při poruše ADHD a rizikem závažných kardiovaskulárních onemocnění u dětí a mládeže ve věku od 2 do 24 let;
- 2) zhodnotila vztah mezi užíváním léčivých přípravků při poruše ADHD a rizikem závažných kardiovaskulárních onemocnění u dospělých ve věku od 25 do 64 let; a
- 3) provedla další analýzy, které jsou podstatné při procesu rozhodování, jehož se účastní kliničtí lékaři, zástupci národních programů podpory zdraví a rodiče/pacienti.

Jakmile bude publikována konečná zpráva z této studie, držitelé rozhodnutí o registraci ji posoudí a aktualizují původní verzi plánu řízení rizik a v příslušných případech také původní verzi souhrnu údajů o přípravku/příbalových informací tak, aby odrážely tyto výsledky.

Cytogenicita

Studie CRIT124D2201 „*Otevřené, behaviorální terapií kontrolované hodnocení účinků methylfenidatu s prodlouženým uvolňováním (Ritalin LA) na četnost cytogenetických abnormalit u dětí ve věku od 6 do 12 let s poruchou pozornosti s hyperaktivitou*“. Původní verze plánu řízení rizik a v relevantních případech i původní verze souhrnu údajů o přípravku/příbalových informací by měly být aktualizovány tak, aby odrážely závěry této studie.

Studie NCT 00341029 „*Měření cytogenetických koncových ukazatelů v lymfocytech dětí, u nichž byla diagnostikována porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a které jsou léčeny methylfenidatem nebo přípravkem Adderall*“, provedená Národním institutem pro ochranu zdraví v USA (NIEHS) ve spolupráci s Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA). Jakmile bude uveřejněna konečná zpráva z této studie, držitelé rozhodnutí o registraci ji posoudí a aktualizují plán řízení rizik a v příslušných případech také souhrn údajů o přípravku/příbalové informace tak, aby odrážely tyto výsledky.

Růst, vývoj a pohlavní dospívání

MTA Studie. Následné sledování pod názvem „*Účinky stimulačních léčivých přípravků na růst v rámci studie MTA (studie různých režimů léčby poruchy ADHD)*“, prováděné společnou skupinou MTA (MTA kooperative Group). Jakmile bude uveřejněna konečná zpráva z této studie, držitelé rozhodnutí o registraci ji posoudí a aktualizují plán řízení rizik a v příslušných případech také souhrn údajů o přípravku/příbalové informace tak, aby odrážely tyto výsledky.

Studie pohlavního dospívání: dvouletá dlouhodobá otevřená prospektivní studie zahájená výzkumným týmem ve Spojených státech, provedená u 150 dospívajících (12–17 let) s poruchou ADHD, která má určit,

zda léčba methylfenidatem zabrání v této cílové populaci kouření. Ačkoliv se studie zaměřuje primárně na prevenci kouření, každých 6 měsíců v průběhu dvouletého sledování bude provedeno vyšetření vývojových stádií podle Tannera a bude sledován rozvoj puberty u každého subjektu, aby bylo možné prokázat, zda methylfenidat má nějaký účinek na růst a vývoj dospívajících ve srovnání s populačními normami. Jakmile bude uveřejněna konečná zpráva z této studie, držitelé rozhodnutí o registraci ji zpřístupní a aktualizují plán řízení rizik a v příslušných případech také souhrn údajů o přípravku/příbalové informace tak, aby odrážely tyto výsledky.

Psychiatrické účinky

Držitelé rozhodnutí o registraci prozkoumají možnost realizace metaanalýzy rizika sebevražedných sklonů, které jsou spojeny s užíváním methylfenidatu u dětí a mladistvých s poruchou ADHD, na základě údajů z klinických studií s methylfenidatem, jež jsou v současnosti držitelům rozhodnutí o registraci dostupné.

Bude-li provedení analýzy na základě údajů, které jsou v současnosti dostupné, považováno za uskutečnitelné, držitelé rozhodnutí o registraci zpřístupní zdroje, aby mohla být analýza provedena a podle jejích výsledků aktualizují plán řízení rizik.

Účinky dlouhodobého užívání

Držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali poskytnout podrobné posouzení uskutečnitelnosti vědecky validní, dobře navržené a vhodně řízené dlouhodobé studie bezpečnosti, která by zkoumala koncové body specifické pro následující výstupy:

- i) nežádoucí kognitivní účinky
- ii) nežádoucí psychiatrické účinky (např. poruchy nálady, nepřátelství a psychotické poruchy)

Držitelé rozhodnutí o registraci zahrnou do posuzování především údaje pocházející z EU a v posouzení uskutečnitelnosti se vyjádří také k tomu, které zdroje údajů mimo EU mohou být alternativně použity. Ukáže-li posouzení uskutečnitelnosti, že je realizovatelné provést vědecky validní, dobře navrženou a vhodně řízenou studii, zavázali se držitelé rozhodnutí o registraci poskytnout podrobný protokol takové studie. Navrhovaná doba, po kterou by měly být jednotlivé subjekty sledovány, bude nejméně 5 let. V průběhu tohoto 5letého sledování bude důraz kladen na zhodnocení účinků kumulativní expozice trvající nejméně 18 měsíců. Protože se jedná o neintervenci studii, držitelé rozhodnutí o registraci nebudou mít žádnou kontrolu nad aktuální způsoby předepisování léčiv. Navrhovaný věk pacientů přihlášených do studie bude co možná nejnižší možný věk přijatelný v souladu s věkovým omezením uvedeným u léčivého přípravku (tj. děti ve věku od 6 let). Preferovaný návrh studie je prospektivní kohortová studie. Držitelé rozhodnutí o registraci souhlasí s tím, že zhodnotí vhodné srovnávací skupiny.

Studie užívání léku, včetně posouzení neregistrovaného užívání/zneužívání léku

Držitelé rozhodnutí o registraci se zavázali poskytnout veškerá dostupná retrospektivní data ve formě ročních přehledů v nadcházejících pěti letech ve všech členských státech, kde je methylfenidat používán, aby bylo možné vyhodnotit změny v jeho používání v průběhu času. Sledováno bude dle možnosti jeho používání včetně proměnných, jako jsou informace o celkovém použitém množství, věku a pohlaví pacienta, indikovaná dávka, délka trvání užívání, kontinuita léčby, komorbidita, současně užívané léky, údaje o charakteru užívání, specializace lékaře. Tento závazek bude vyhodnocen po 5 letech.

V členských státech, kde je dostupná databáze IMS, vyhodnotí držitelé rozhodnutí o registraci také neregistrované užívání methylfenidatu. Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž zváží alternativní metody, jak by bylo možné dokončit hodnocení užívání (je-li to možné) a neregistrované užívání v členských státech, kde dosud nejsou k dispozici multinárodní (v rámci EU) databáze, jako je databáze IMS.

Vzdělávací nástroje

Držitelé rozhodnutí o registraci vytvoří plně sjednocené nástroje k minimalizaci rizika, které budou obsahovat všechny důležité informace z klinických údajů původního znění souhrnu údajů o přípravku:

- Doporučené postupy předepisování pro lékaře
- Seznamy činností, které je třeba provést před předepsáním léčiva, a též pro průběžné sledování pro lékaře, kteří předepisují lék, a je-li to možné, i pro zákonné zástupce.

Zprávy PSUR

Držitelé rozhodnutí o registraci sjednotí plán oznamování zpráv PSUR pro všechny přípravky, které obsahují methylfenidat, a jednou ročně předloží zprávy PSUR pro příslušné přípravky na další 3 roky, po jejichž uplynutí bude četnost oznamování zpráv znovu přehodnocena. Synchronizace předkládání zpráv PSUR zjednoduší společné posuzování a harmonizaci reakcí vnitrostátních kompetentních orgánů na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku / příbalové informace a opatření k řízení rizik.

Plány k řízení rizik

Výbor CHMP vyžaduje, aby držitelé rozhodnutí o registraci zahrnuli do původní verze bezpečnostní specifikace konečný seznam zjištěných a možných rizik.

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli průběžně vyhodnocovat nově zjištěná nebo možná rizika nebo nové/důležité informace o již zjištěných existujících nebo možných rizicích v plánu k řízení rizik.