

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I
MEDLEMSSTATERNE**

Markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende METHYLPHENIDAT

Medlemsstat (EU/EØS)	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
AT - Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	UCB Pharma GmbH Jauringasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
AT - Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
AT - Østrig	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse

BE - Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BE - Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BE - Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BE - Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BE - Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
BE - Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
BE - Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
BE - Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
BG - Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BG - Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
BG - Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

CY - Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
CY - Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
CY - Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
CS – Den Tjekkiske Republik	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Den Tjekkiske Republik	RITALIN	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
CS – Den Tjekkiske Republik	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Den Tjekkiske Republik	CONCERTA 18 mg	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
CS – Den Tjekkiske Republik	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Den Tjekkiske Republik	CONCERTA 36 mg	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
CS – Den Tjekkiske Republik	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Den Tjekkiske Republik	CONCERTA 54 mg	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Danmark	CONCERTA	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

DK-Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Danmark	CONCERTA	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Danmark	CONCERTA	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Danmark	Equasym	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Danmark	Equasym	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Danmark	Equasym	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DK - Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Danmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Tyskland	Medikinet	5, 10, 20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Tyskland	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse

DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Danmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 Københarn Ø Danmark	Ritalin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

ES - Spanien	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	JANSEN CILANG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prlongada	20 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ES - Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet CR	10 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet CR	20 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet CR	30 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN TYSKLAND	Medikinet CR	40 mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
FR - Frankrig	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	CONCERTA LP	18mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	CONCERTA LP	27mg	Depottabletter	Oral anvendelse

FR - Frankrig	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	CONCERTA LP	36mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrig	CONCERTA LP	54mg	Depottabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANIEN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANIEN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	Tabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANIEN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	Tabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrig	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse

FR - Frankrig	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrig	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
FR - Frankrig	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrig	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
FR - Frankrig	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	RITALINE	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
FR - Frankrig	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	RITALINE L.P.	20mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
FR - Frankrig	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	RITALINE L.P.	30mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
FR - Frankrig	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	RITALINE L.P.	40mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
HU - Ungarn	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
HU - Ungarn	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

HU - Ungarn	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
HU - Ungarn	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
IE - Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, Det Forenede Kongerige	Ritalin	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
IE - Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, Det Forenede Kongerige	Ritalin LA	20mg, 30mg, 40mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
IE - Irland	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18mg, 27mg 36mg, 54mg	Depottabletter	Oral anvendelse
IE - Irland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5mg, 10mg, 20mg	Tabletter	Oral anvendelse
IE - Irland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10mg, 20mg, 30mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym 5 mg tablets	5mg	Tabletter	Oral anvendelse
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym 10 mg tablets	10mg	Tabletter	Oral anvendelse

IE - Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym 20 mg tablets	30mg	Tabletter	Oral anvendelse
IE - Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IE - Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IE - Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Irland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LV - Letland	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litauen.	CONCERTA	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanien	Rubifen	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanien	Rubifen	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanien	Rubifen	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
RO - Rumænien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgien	Concerta 18 mg	18 mg	Depottabletter, filmovertukne	
RO - Rumænien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgien	Concerta 36 mg	36 mg	Depottabletter, filmovertukne	
RO - Rumænien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgien	Concerta 54 mg	54 mg	Depottabletter, filmovertukne	Oral anvendelse
SE – Sverige	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sverige	Concerta	18, 27 36, 54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SE – Sverige	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Danmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
SE – Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – Tabletter 20, 30, 40 mg – Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse

SE – Sverige	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Danmark	Equasym	5, 10, 20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
SE – Sverige	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – Tabletter 10, 20, 30, 40 – Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	KAPSLER MED MODIFICERET UDLØSNING, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	KAPSLER MED MODIFICERET UDLØSNING, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE DET FORENEDE KONGERIGE	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	KAPSLER MED MODIFICERET UDLØSNING, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE

UK – Det Forenede Kongerige	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, DET FORENEDE KONGERIGE	RITALIN	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, DET FORENEDE KONGERIGE	CONCERTA® XL	18MG	DEPOTTABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, DET FORENEDE KONGERIGE	CONCERTA® XL	36MG	DEPOTTABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, DET FORENEDE KONGERIGE	CONCERTA® XL	54MG	DEPOTTABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, DET FORENEDE KONGERIGE	CONCERTA® XL	27MG	DEPOTTABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET	5MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET	20MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET XL	10MG	DEPOTKAPSLER, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE

UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET XL	20MG	DEPOTKAPSLER, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET XL	30MG	DEPOTKAPSLER, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; TYSKLAND	MEDIKINET XL	40MG	DEPOTKAPSLER, HÅRDE	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; TYSKLAND	ELMIFITEN	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; TYSKLAND	TIFINIDAT	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPANIEN	TRANQUILYN	5MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPANIEN	TRANQUILYN	10MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
UK – Det Forenede Kongerige	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPANIEN	TRANQUILYN	20MG	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE

IS - Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym Depot	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IS - Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym Depot	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym Depot	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island.	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island.	Concerta	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island.	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island.	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
IS - Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Island	Equasym	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island	Ritalin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island	Ritalin Uno	40 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island	Ritalin Uno	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Island	Ritalin Uno	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse

DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 10mg	11.56 mg	Tabletter	Oral anvendelse

DE - Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11.56 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Tyskland	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18. mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Tyskland	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27. mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Tyskland	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36. mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Tyskland	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54. mg	Depottabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20. mg	Tabletter	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Tyskland	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse

DE - Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Depotkapsler, hårde	Oral anvendelse
EL - Grækenland	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	DEPOTTABLETTER	ORAL ANVENDELSE
EL - Grækenland	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPANIEN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	TABLETTER	ORAL ANVENDELSE
EL - Grækenland	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	ORAL ANVENDELSE
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Tabletter 30	Oral anvendelse
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Depottabletter 30	Oral anvendelse
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Depottabletter 100	Oral anvendelse
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR Det Forenede Kongerige	Ritalin	10mg	Tabletter	Oral anvendelse
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Det Forenede Kongerige	Equasym XL	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse

MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Det Forenede Kongerige	Equasym XL	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Det Forenede Kongerige	Equasym XL	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11; 1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse

NL - Nederlandene	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Tyskland	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Hexal B.V.; Pastoorslaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Tyskland	Tifinidat	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPANIEN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPANIEN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet 5 mg	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet 20 mg	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NL - Nederlandene	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Tyskland	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Kapsler med modificeret udløsning	Oral anvendelse
NO Norge	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norge	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NO Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Danmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NO Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Danmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
NO - Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Danmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse

NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Danmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	Kapsler med modificeret udløsning, hårde	Oral anvendelse
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norge	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - tabletter) (20 mg, 30 mg, 40 mg - Kapsler med modificeret udløsning, hårde)	Oral anvendelse
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Tyskland	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Tyskland	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Concerta®	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet 5 mg	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse

PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet 10 mg	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet 20 mg	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Depotkapsler	Oral anvendelse

LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Ritalin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
LU Luxembourg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LU Luxembourg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LU Luxembourg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LU Luxembourg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Tyskland	Medikinet	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Kapsler	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Kapsler	Oral anvendelse
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Kapsler	Oral anvendelse

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Kapsler	Oral anvendelse
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenien	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SK – Slovakiet	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SK – Slovakiet	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
SK – Slovakiet	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovakiet	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGGSSEDLERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning

Den 22. juni 2007 indbragte Europa-Kommissionen en sag for CHMP i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere tilføjelser, for alle produkter, der indeholder methylphenidat. Europa-Kommissionen var af den opfattelse, at visse potentielle sikkerhedsproblemer, heriblandt hjerte-kar-sygdomme og cerebrovaskulære sygdomme, i forbindelse med behandling med methylphenidat skulle tages op til vurdering.

Methylphenidat har været i handelen i Europa i årtier til behandling af ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos børn fra 6 år og opefter. Det er et amfetaminlignende stof, der tilhører gruppen af morfica, hvilket medfører strenge restriktioner på ordination og håndtering.

Methylphenidat er indiceret som en del af et omfattende program til behandling af ADHD hos børn over 6 år, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af behandling udelukkende ved hjælp af støtteforanstaltninger. Behandlingen skal overvåges af en specialist i adfærdsforstyrrelser hos børn. Lægemiddelbehandling afbrydes som regel under eller efter puberteten.

ADHD er kendetegnet ved "grundlæggende" tegn på opmærksomhedsmangel, hyperaktivitet og impulsivitet. ADHD optræder ofte sammen med andre (komorbide) lidelser såsom oppositionel adfærdsforstyrrelse, udviklingsforstyrrelse af skolefærdigheder, angst, depression, tics og Tourettes syndrom. Selvom de diagnostiske kriterier for ADHD ikke omfatter børn med udviklingsforstyrrelser, såsom Aspergers syndrom, mener nogle læger, at disse tilstande kan optræde side om side.

Børn med svær ADHD kan udvikle lavt selvværd og følelsesmæssige og sociale problemer. ADHD kan også have en kraftig indvirkning på et barns uddannelse. For nogle børn kan behandling med methylphenidat, sammen med andre former for ikke-medicinsk behandling, reducere symptomerne på hyperaktivitet og give forbedret livskvalitet. Tegnene på ADHD kan fortsætte ind i ungdommen og voksenlivet og kan være forbundet med vedvarende følelsesmæssige og sociale problemer, arbejdsløshed, kriminalitet og stofmisbrug.

2. Sikkerhed

Registreringsstatussen for de forskellige lægemidler, der indeholder methylphenidat, er den samme i alle EU-medlemsstater (MS). Der er forskelle på de forskellige produkters tilgængelighed og produktoplysninger i de forskellige MS.

Det primære fokus i sikkerhedsvurderingen i denne procedure er på følgende problemer, som muligvis kan være forbundet med behandling med methylphenidat: Risiko for hjerte-kar-sygdomme, risiko for cerebrovaskulære sygdomme, psykiske lidelser, carcinogenicitet, virkning på kropsvækst og virkningen af langtidsbehandling. Disse problemer drøftes enkeltvis i følgende afsnit.

Produktinformationen (PI) for de fleste af produkterne omfatter nøgleelementer om ovenstående sikkerhedsproblemer ved methylphenidat. Et af de vigtigste formål med denne procedure anses dog for at være en harmonisering af disse produkter for at sikre ensartet niveau af sundhedsbeskyttelse i alle medlemsstater, hvor methylphenidat er godkendt til markedsføring.

2.1 Risiko for hjertekarsygdomme

2.1.a Data fra kliniske undersøgelser

De samlede data om risiko for hjerte-kar-sygdomme fra alle de kliniske undersøgelser med produkter, der indeholder methylphenidat, viste, at de hyppigst indberettede hjerte-kar-hændelser var hypertension, øget hjerterefrekvens og hjerterytmie (overvejende takykardi). Den dataanalyse, som indehaverne af markedsføringstilladelserne indsendte, viste en meget varierende virkning af

methylphenidat på blodtryk og hjertefrekvens. I de tilfælde, hvor analyser af anamnese eller samtidig medicinering blev forelagt, gav disse ingen afgørende beviser for prædiktive risikofaktorer med hensyn til methylphenidats virkninger på hjerte-kar-systemet.

Methylphenidat har en veldokumenteret virkning på blodtryk og hjertefrekvens (øget puls, øget blodtryk og takykardi er velkendte bivirkninger ved methylphenidat, som fremgår af produktinformationen).

Selvom de forelagte data antydede, at disse virkninger hos de fleste patienter er reversible efter seponering af behandlingen, foreligger der utilstrækkelige veldokumenterede data om omfanget af methylphenidats virkning på blodtryk og hjertefrekvens samt om langtidsvirkningerne og de kliniske konsekvenser af disse virkninger på hjerte-kar-systemet.

2.1.b Data fra spontane indberetninger

I løbet af denne procedure er indehaverne af markedsføringstilladelserne blevet bedt om at indsende data fra spontane indberetninger. De data, der blev indsendt om risikoen for hjerte-kar-sygdomme, omfattede en række indberetningsperioder. Selvom de fleste indberetninger omhandlede børn og unge, var antallet af indberetninger fra voksne højere end forventet (i de tilfælde, hvor alder blev angivet) med hensyn til centrale bivirkninger.

Samlet set omhandlede de indberettede hjerte-kar-hændelser overvejende hjertearytmi (herunder takykardi), hypertension, hjertestop, iskæmi, forlænget QT-interval og nogle indberetninger af pludselige dødsfald. I de tilfælde, hvor indikationen blev angivet, var der hyppigst tale om ADHD, men der var også en markant andel af indberetninger med andre indikationer.

Der var ikke noget entydigt mønster i de indsendte data med hensyn til dosis eller tid til symptomdebut.

Der blev påvist en tydelig sikkerhedsrisiko for Reynauds fænomen, og CHMP er af den opfattelse, at der foreligger tilstrækkelig dokumentation i de gennemgåede data til, at man kan have mistanke om en årsagssammenhæng mellem brug af methylphenidat og disse reaktioner. Alle indehaverne af markedsføringstilladelserne skal derfor føje Reynauds fænomen til deres produktinformation (PI) for alle produkter, der indeholder methylphenidat.

2.1.c Prækliniske data

De indsendte prækliniske data om risikoen for hjerte-kar-sygdomme antydede, at methylphenidat ikke har nogen virkning på hurtig aktivering af kaliumkanaler med indgående strøm (som spiller en rolle for neuronal excitabilitet og hjertefrekvens) eller på den potentielle virkningsvarighed. Man anså det dog som plausibelt, at der kunne være en sympatomimetisk virkning på hjerte-kar-systemet.

Derudover forelå der prækliniske data, som viste, at methylphenidat havde en direkte indvirkning på vævsstrukturen i hjertet. Gennemgangene af den publicerede litteratur og de epidemiologiske data førte til samme konklusion.

2.1.d Cyanose

Data fra de prækliniske og kliniske undersøgelser viste ingen tegn på øget risiko for cyanose ved behandling med methylphenidat. De indberettede hændelser efter markedsføringen omfattede tilfælde med central, perifer og ikke-specificeret cyanose. Produktinformationen for de fleste methylphenidat-holdige produkter i EU omfatter advarsler om brug til patienter med underliggende hjertesygdomme og opremser mange af de lidelser, der er indberettet om cyanose som mulige bivirkninger under pkt. 4.8. Kuldefornemmelse og Reynauds fænomen er også angivet som mulige reaktioner under pkt. 4.8. i nogle af produktresuméerne for methylphenidat. Indehaverne af markedsføringstilladelserne anmodes om at angive en liste med disse reaktioner i PI'en for de produkter, hvor disse oplysninger mangler. Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal nøje overvåge indberetninger om cyanose i fremtidige PSUR-rapporter og medtage dem under reaktioner, der skal følges op på.

Endelig accepteres det, at der med hensyn til kardiovaskulære risici findes en potentiel risiko. Derfor anmodede CHMP om en skærpelse af produktinformationen, så den kom til at omfatte rådgivning om evaluering før behandling af patienterne og om screening og overvågning under behandling med disse produkter (se bilag III). CHMP anmodede desuden om, at man i fremtiden antog en konsekvent og struktureret tilgang til vurderingen af sikkerhedsoplysningerne i PSUR-rapporterne (Periodic Safety Update Reports) og risikostyringsplanerne. Når resultaterne af de igangværende undersøgelser med fokus på dette emne foreligger, vil de blive fremsendt til vurdering efter anmodning af CHMP (se bilag IV).

2.2 Cerebrovaskulær risiko

I de prækliniske undersøgelser var der ingen indberetninger om denne risiko.

De fleste cerebrovaskulære hændelser fra kliniske undersøgelser var relateret til migræne, hvor der sås en højere incidens i gruppen, som fik behandling med methylphenidat, i forhold til gruppen, som fik placebo. I de kliniske undersøgelser med børn, blev der ikke indberettet hændelser i forbindelse med andre cerebrovaskulære sygdomme.

I indehaveren af markedsføringstilladelsens gennemgang af spontant indberettede data efter markedsføringen blev det konkluderet, at cerebrovaskulære hændelser fra spontane indberetninger overvejende bestod af indberettede udtryk: hjerneblødning, slagtilfælde, blodprop og cerebral iskæmi samt enkelte indberetninger af andre hændelser. Der blev indberettet ikke-forstyrrende tilfælde uden underliggende anamnese med cerebrovaskulære sygdomme, indberetning af hændelse med blodprop og okklusion af arteria cerebri, højresidig okklusion af arteria cerebri og cerebral iskæmi. De indsendte data antydede, at hændelserne optrådte ved de anbefalede doser.

Endelig vil de relevante afsnit i produktinformationen efter CHMP's anmodning blive ændret med henblik på en harmonisering af sikkerhedsoplysningerne om den cerebrovaskulære risiko. CHMP anmodede desuden om, at man i fremtiden antog en konsekvent og struktureret tilgang til vurderingen af sikkerhedsoplysningerne i PSUR-rapporterne (Periodic Safety Update Reports) og risikostyringsplanerne. Når resultaterne af de igangværende undersøgelser med fokus på dette emne foreligger, vil de blive fremsendt til vurdering efter anmodning af CHMP (se bilag IV).

2.3 Risiko for psykiatriske hændelser

Indberettede psykiatriske bivirkninger af særlig interesse i forbindelse med methylphenidat i kliniske undersøgelser omfattede aggression, voldelig adfærd, psykose, mani, irritabilitet og suicidalitet. I de tilfælde, hvor der forelå oplysninger om seponering af lægemidlet, antydede disse, at methylphenidat muligvis udgør en årsagsfaktor i udviklingen af alvorlige psykiatriske lidelser.

De hyppigst indberettede psykiatriske bivirkninger af interesse fra spontane indberetninger var unormal adfærd, unormal tankegang, vrede, fjendtlighed, aggression, agitation, tics, irritabilitet, angst, gråd, depression, somnolens, forværring af ADHD, psykomotorisk hyperaktivitet, psykisk lidelse, vrede, nervøsitet, psykotisk lidelse, stemningssvingninger, sygelig tankegang, obsessiv-kompulsiv tilstand, personlighedsforandring/lidelse, rastløshed, forvirring, hallucinationer, apati, paranoia og suicidalitet.

Gennemgangen af de prækliniske data i svarene viser, at methylphenidat forårsager adfærdsændringer i dyremodeller, hovedsaglig i form af hyperaktivitet og stereotypi.

I litteraturen antydes det også, at methylphenidat kan forværre psykiatriske lidelser hos patienter med ADHA. Vanskeligheden med at bestemme virkningerne af methylphenidat i de fleste af undersøgelserne på grund af komorbiditeten mellem ADHD og psykiatriske lidelser blev også bemærket.

En gennemgang af de tilgængelige data viste, at de mere specifikke udtryk "overfokusering" og "repetitiv adfærd" afspejler de observerede virkninger af methylphenidat og bør tilføjes under bivirkninger i produktinformationen. Når resultaterne af de igangværende undersøgelser af suicidalitet

foreligger, vil disse desuden blive indsendt, og indehaverne af markedsføringstilladelserne vil påtage sig at undersøge de psykiatriske behandlingsresultater i fremtidige langtidsundersøgelser.

2.4 Indvirkning på vækst

Tegn fra prækliniske undersøgelser viste, at methylphenidat havde en virkning på nogle vækstparametre, kønsmodning og relaterede hormoner samt på udviklingstoksicitet. Disse fund blev dog ikke konstateret i alle de gennemgåede undersøgelser.

De afsluttede kliniske undersøgelser viste en række konklusioner om virkningerne af methylphenidat på vækst og kønsmodning. I litteraturen er der modstridende oplysninger med hensyn til virkningerne af methylphenidat på vækst og kønsmodning. De igangværende undersøgelser af vækst og kønsmodning bør udmønte sig i brugbare resultater om de eventuelle mulige risici.

Samlet set kan det konkluderes, at det fortsat ikke vides, hvad de præcise årsagsmekanismer til methylphenidats virkninger på vækst er. Produktinformationen for alle produkter, der indeholder methylphenidat, omfatter advarsler om dette i punkt 4.4 i produktresuméet. Teksten var forskellig blandt de forskellige indehavere af markedsføringstilladelserne, men anbefalingen af en vurdering ved baseline og overvågning af vækst var fælles for de fleste af produkterne.

CHMP blev derfor enige om, at for at sikre at eventuelle virkninger på vækst blev minimeret, skulle forbedrede og harmoniserede advarsler, retningslinjer om overvågning (overvågningsfrekvens, målemetode) og oplysninger om forholdsregler implementeres i produktresuméet og indlægssedlen. Derudover krævede CHMP, at der blev foretaget nye undersøgelser af de langsigtede virkninger på udvikling. Dette har indehaverne af markedsføringstilladelserne indvilliget i at påtage sig.

2.5 Leukæmi

Nylige resultater fra en case-kontrolleret undersøgelse viste en potentielt øget risiko for lymfocytisk leukæmi ved behandling med methylphenidat, hvilket indehaverne af markedsføringstilladelserne blev bedt om at evaluere yderligere. Indehaverne af markedsføringstilladelserne indsendte data, der understøttede det synspunkt, at der ikke er nogen præklinisk eller klinisk evidens for en signifikant carcinogen risiko i forbindelse med methylphenidat. Methylphenidat har muligvis nogen aktivitet som ikke-genotokisk carcinogen i lever hos mus, men de begrænsede analyser med mennesker antyder dog ikke, at denne aktivitet reproduceres hos mennesker, som eksponeres for terapeutiske doser.

Den nyligt publicerede retrospektive case-kontrollerede gennemgang af ordinationsdata for mere end 35.000 patienter indikerede hverken en moderat eller en stærk forbindelse mellem brug af methylphenidat og risiko for cancer hos børn på nogen af de 18 angivne cancerforsøgscentre. Denne ene undersøgelse rejser spørgsmål om en potentiel risiko for leukæmi ved brug af methylphenidat, trods begrænsningerne ved disse fund, hvilket er blevet drøftet af forfatterne og indehaverne af markedsføringstilladelserne. Når en igangværende cytogenicitetsundersøgelse er afsluttet, kan dette muligvis besvares. Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil indsende resultaterne til vurdering, når disse foreligger. CHMP konkluderede, at de aktuelle initiativer til at foretage yderligere vurdering af en eventuel risiko for carcinogenicitet i forbindelse med methylphenidat er i overensstemmelse med udvalgets anbefaling.

2.6 Virkninger af langtidsbehandling

Der blev indsendt nogle prækliniske data, som antydede, at der foreligger en differentieret virkning af akut henholdsvis kronisk behandling med methylphenidat på ekspressionen af de gener, der er involveret i neuronal plasticitet, en differentieret virkning af methylphenidateksponering hos henholdsvis unge og voksne på de centrale neurotransmitterreceptorer samt en virkning af behandling hos unge på overlevelsen af nye hjerneceller.

Ud over vækstspørgsmålet er der ikke tilstrækkelige kliniske eller farmakoepidemiologiske data om virkningerne af langtidsbehandling med methylphenidat i EU, med hensyn til de langsigtede risici for kardiovaskulære, cerebrovaskulære, psykiatriske, carcinogene eller andre bivirkninger.

Det er alment accepteret (fra gennemgang af litteraturen), at den langsigtede sikkerhed og virkning af behandling med methylphenidat ikke er blevet definitivt påvist i undersøgelser med passende design og gennemførelse.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne påtog sig at undersøge muligheden for at gennemføre en langtidsundersøgelse af børnenes udvikling og at udarbejde en undersøgelsesprotokol efter CHMP's anmodning.

2.7 Brug uden for den godkendte indikation/misbrug/diversion

De signifikante risici ved brug uden for den godkendte indikation, misbrug og diversion blev identificeret ud fra de indsendte data. Kumulative gennemgange viste, at den stor andel af de analyserede tilfælde efter markedsføringen var til indikationer, der ikke var relateret til ADHD. Nogle af disse var tilstande, hvortil der advares mod at bruge methylphenidat, eller hvor det er kontraindiceret.

Methylphenidat er ikke indiceret til brug hos patienter, som muligvis har symptomer på ADHD, men som ikke er blevet formelt diagnosticeret. Derfor er det nødvendigt, at produktinformationen skærpes, og at de ordinerende læger får vejledning i korrekt brug af præparatet. Indehaverne af markedsføringstilladelserne har indvilliget i at distribuere uddannelsesmateriale, der skal vejlede de ordinerende læger. Derudover har indehaverne af markedsføringstilladelserne, efter anmodning fra CHMP, indvilliget i at gennemføre undersøgelser af lægemiddelbrug (DUS) i alle EU-medlemsstater for at undersøge graden af misbrug.

2.8 Graviditet og amning

Sikkerheden ved brug af produkter, der indeholder methylphenidat, under graviditet og amning er blevet vurderet af CHMP og yderligere drøftet i arbejdsgruppen vedrørende sikkerhed (SWP) i december 2008. Der er generelt ingen tegn på teratogenicitet hos dyr. Produktresuméet er ændret i overensstemmelse med dette.

3. Drøftelse af og konklusion om generel sikkerhed

I denne videnskabelige vurdering af methylphenidat har man gennemgået de tilgængelige sikkerhedsdata fra kliniske undersøgelser, prækliniske undersøgelser, spontane indberetninger og publiceret litteratur.

Det primære formål var at undersøge produktets kardiovaskulære risiko ved behandling af børn, men der blev også undersøgt andre risici: cerebrovaskulær, indvirkning på vækst og langtidsbehandling, den psykiatriske risiko og en potentiel risiko for leukæmi.

Efter drøftelserne i CHMP blev man enige om, at der stadig savnes data fra langtidsbrug om en potentiel virkning af methylphenidat på kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser. Desuden er der behov for flere data for at vurdere de psykiatriske behandlingsresultater samt indvirkningen på vækst og udvikling hos børn. Det er således nødvendigt at gøre denne information tydelig for de ordinerende læger og for offentligheden ved at skærpe ordlyden i produkternes produktinformation. Desuden er der igangværende kliniske undersøgelser af disse emner, og de endelige rapporter vil blive sendt til registreringsmyndighederne. Indehaverne af markedsføringstilladelserne har også indvilliget i at undersøge langtidsvirkningen på udviklingen hos børn. Igangværende undersøgelser af kønsmodning vil også give nye data om dette aspekt.

Med hensyn til suicidalitet har indehaverne af markedsføringstilladelserne indvilliget i at bruge deres nuværende viden og gennemføre en meta-analyse af de tilgængelige resultater fra forskellige kliniske undersøgelser.

Derudover skal tiltag til risikominimering være på plads, så potentielle risici løbende kan identificeres og evalueres. Dette har indehaverne af markedsføringstilladelserne indvilliget i at påtage sig.

Konklusionerne af denne vurdering resulterede i en forslag fra CHMP om at skærpe og harmonisere de forskellige produktinformationer for produkterne, så de omfattede overvågning før og efter behandling, opdatering af de afsnit i produktresuméet, der omhandler kontraindikationer og advarsler, harmonisering af oplysningerne om bivirkninger, kontrol af dosering og brug, opdatering af oplysningerne om brug under graviditet og amning.

Den foreslåede opdatering til produktresuméet blev også afspejlet i indlægssedlen. Det skal undersøges, om indlægssedlen er formuleret på en brugervenlig og letforståelig måde, og resultaterne indsendes til registreringsmyndighederne.

Derudover vil harmoniseringen af indsendelsen af PSUR'er og risikostyringsplanerne (RMP) fra indehaverne af markedsføringstilladelserne sikre, at sikkerhedsoplysningerne vurderes samtidigt i medlemsstaterne via PhVWP, og at kontinuiteten i harmoniseringen sikres.

4. Benefit/risk-forholdet

Efter at have taget disse elementer i betragtning konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende methylphenidat til behandling af ADHD hos børn fra 6 år kan anses som gunstigt, og udvalget anbefalede en opdatering af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med ændringerne i produktresuméet og indlægssedlen (som formuleret i bilag III) for de lægemiddelprodukter, der henvises til i bilag I.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG INDLÆGGSSEDLEN

Ud fra følgende betragtninger:

- CPMP behandlede den indbringelse, der havde fundet sted i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende methylphenidat, og som var indbragt af Europa-Kommissionen.
- CHMP vurderede alle de tilgængelige indsendte data om sikkerheden af produkter, der indeholder methylphenidat.
- CHMP vurderede benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methylphenidat til behandling af ADHD hos børn fra 6 år og til unge i EU. Dette omfattede vurdering af, hvilken indflydelse risiciene for kardiovaskulære, cerebrovaskulære og psykiatriske lidelser havde på benefit/risk-forholdet. Risikoen for carcinogenicitet, virkninger på vækst og virkningerne af langtidsbehandling blev også vurderet.
- CHMP konkluderede, at produktinformationen for alle produkter indeholdende methylphenidat skal indeholde de samme sikkerhedsoplysninger, og udvalget anbefalede derfor at harmonisere de relevante afsnit i produktresuméerne og indlægssedlerne. Desuden skulle risikostyringsplanerne for disse produkter også harmoniseres.

Som følge heraf har CHMP anbefalet at opdatere markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der henvises til i bilag I, og for hvilke ændringerne til de relevante afsnit i produktresuméerne og indlægssedlerne er anført i bilag III.

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder)

Methylphenidat anvendes som en del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (Attention-deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Behandlingen skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn. En diagnose skal foretages i overensstemmelse med DSM IV-kriterier eller retningslinjerne i ICD-10 og skal være baseret på en komplet anamnese og vurdering af patienten. En diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt og kan ikke diagnosticeres på baggrund af en enkelt diagnostisk test. En tilstrækkelig diagnose kræver brug af medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer sædvanligvis psykologiske, pædagogiske og sociale tiltagsamt farmakoterapi med det formål, at stabilisere børn med et adfærdssyndrom. Disse adfærdssyndromer er kendetegnet ved symptomer, som kan omfatte en sygehistorie med kronisk koncentrationsbesvær, distraktion, følelsesmæssig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormal EEG. Indlæringsevnen kan eventuelt være svækket.

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Relevant pædagogisk støtte er essentiel, og psykosocial intervention er sædvanligvis nødvendig. Hvis disse tiltag alene er utilstrækkelige, skal beslutningen om at ordinere stimulerende midler baseres på meget indgående vurdering af sværhedsgraden af barnets symptomer. Methylphenidat skal altid anvendes på denne måde i overensstemmelse med den godkendte indikation samt forskrifter/diagnostiske retningslinjer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen skal initieres under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge.

Screening før behandling

Før methylphenidat ordineres er det nødvendigt, at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjerterefrekvens. En detaljeret anamnese skal dokumentere ledsagende medicinering, nuværende og tidligere komorbide psykiatriske sygdomme eller symptomer, familieranamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død samt omhyggelig angivelse af højde og vægt på en vækstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

Fortløbende monitorering

Patientens vækst, psykiatiske status og kardiovaskulære status skal monitoreres kontinuerligt (se også pkt. 4.4).

- Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned;

- Højde, vægt og appetit bør kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve;
- Udvikling af nye eller forværring af forudsisterende psykiatriske sygdomme skal kontrolleres ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation.

Patienterne skal overvåges for risikoen for afhængighed og misbrug af methylphenidat.

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved begyndelsen af behandlingen med methylphenidat. Dosistitrering bør startes ved den laveste mulige dosis.

Der findes muligvis andre styrker af dette lægemiddel og andre produkter indeholdende methylphenidat.

Den maksimale daglige dosering af methylphenidat er {Udfyldes nationalt}

{Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør beskrive dosis konvertering (mellem formuleringer) samt trin i dosistitreringen, som er relevante for formuleringen og styrken af deres methylphenidat produkt, i hvert methylphenidat produktresumé i EU}

Langvarig (længere end 12 måneders) anvendelse til børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse af methylphenidat er ikke systematisk undersøgt i kontrollerede forsøg. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedringer kan være ved, når lægemidlet seponeres, enten midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

Hvis symptomerne ikke forbedres i løbet af en måned efter passende dosisjusteringer, bør behandlingen med lægemidlet ophøre. Hvis symptomerne forværres paradoksalt eller andre uønskede hændelser opstår, skal dosis reduceres, eller lægemidlet skal om nødvendigt seponeres.

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for methylphenidat eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Glaukom
- Fæokromocytom

- Under behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for de første 14 dage efter seponering af disse lægemidler, på grund af risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.5)
- Hyperthyreosis eller tyrotoksikose
- Diagnosticeret alvorlig depression eller anamnese med alvorlig depression, nervøs anoreksi/anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningsforstyrrelser, mani, skizofreni, psykopatisk/borderline personlighedsstruktur
- Diagnosticeret alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret) eller anamnese med alvorlig episodisk (Type I) bipolar (affektiv) sindslidelse (som ikke er velkontrolleret)
- Forudeksisterende kardiovaskulære lidelser inklusive alvorlig hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopier, myokardieinfarkt, potentielt livstruende hjerterytmier og kanalopatier (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler).
- Forudeksisterende cerebrovaskulære sygdomme, cerebral aneurisme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende stoffet skal være baseret på en meget grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder.

Langvarig brug (over 12 måneder) til børn og unge

Sikkerheden og virkningen ved langvarig brug af methylphenidat er ikke blevet evalueret systematisk i kontrollerede studier. Behandling med methylphenidat bør ikke og behøver ikke være ubegrænset. Behandling med methylphenidat seponeres sædvanligvis under eller efter puberteten. Patienter i langvarig behandling (over 12 måneder) skal have omhyggelig og kontinuerlig monitorering i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær tilstand, vækst, appetit, udvikling af nye psykiatriske tilstande eller forværring af forudeksisterende psykiatriske tilstande. De psykiatriske tilstande, der monitoreres for er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske og vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, abstinenser og udtalt perseveration.

Lægen, som vælger at anvende methylphenidat i lange perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør periodisk revurdere det langvarige udbytte af lægemidlet for den enkelte patient. Med prøveperioder uden medicin vurderes patientens funktionsevne uden farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat afbrydes mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedringer kan være ved, når lægemidlet seponeres enten midlertidigt eller permanent.

Voksne

Methylphenidat er ikke beregnet til voksne med ADHD. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes hos ældre. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke fastlagt.

Kardiovaskulær status

Patienter, som er i betragtning til behandling med stimulerende lægemidler, skal have udført en detaljeret anamnese (herunder vurdering af familieanamnese i forhold til pludselig hjertedød eller

uforklarlig død eller malign arytmi) samt en fysisk undersøgelse, for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom. Hvis de indledende undersøgelser indikerer en sådan anamnese eller sygdom, foretages yderligere specialist-vurdering af hjertet. Patienter, som får symptomer såsom palpitationer, brystmerter udløst af anstrengelse, uforklarlig besvimelse, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under behandling med methylphenidat, skal omgående have hjertet undersøgt af en specialist.

Analyser af data fra kliniske studier med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, som anvendte methylphenidat oftere oplever ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrolgruppen. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge er ikke kendt, men muligheden for kliniske komplikationer kan, grundet de virkninger der blev observeret i data fra kliniske studier, ikke udelukkes. **Forsigtighed er nødvendig ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan kompromitteres ved stigning i blodtryk eller hjerterefrekvens.** Se pkt. 4.3 for tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret.

Kardiovaskulær status skal monitoreres omhyggeligt. Blodtryk og puls skal anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.

Anvendelse af methylphenidat er kontraindiceret ved visse forudeksisterende kardiovaskulære sygdomme, **medmindre man har rådført sig med en specialist i pædiatriske hjertesygdomme (se pkt. 4.3 "Kontraindikationer")**.

Pludselig død og forudeksisterende strukturelle misdannelser i hjertet eller andre alvorlige hjertesygdomme

Pludselig død er rapporteret i forbindelse med brugen af lægemidler som stimulerer centralnervesystemet i normale doser hos børn, nogle med strukturelle misdannelser eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om visse misdannelser i hjertet i sig selv kan indebære en øget risiko for pludselig død, anbefales stimulerende stoffer ikke til børn eller unge med kendte strukturelle misdannelser i hjertet, kardiomyopati, alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen eller andre alvorlige hjerteproblemer, som kan medføre øget sårbarhed over for sympatomimetiske virkninger af et stimulerende lægemiddel.

Misbrug og kardiovaskulære bivirkninger

Misbrug af centralstimulerende midler kan være forbundet med pludselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære sygdomme

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstande hvor methylphenidat er kontraindiceret. Patienter med yderligere risikofaktorer (såsom kardiovaskulær sygdom i anamnesen, samtidig behandling med lægemidler der øger blodtrykket) bør efter påbegyndt behandling med methylphenidat undersøges for neurologiske tegn og symptomer ved hver konsultation.

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden særegen reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er noget, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres, og initial indsættelse af symptomer kan være den første indikation på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnosticering, som i høj grad er baseret på mistanke, kan fordrer hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, som er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under behandling med methylphenidat. Disse symptomer kan omfatte alvorlig hovedpine, følelsesløshed, kraftesløshed, lammelser og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

Behandling med methylphenidat er ikke kontraindiceret hos patienter med hemiplegisk cerebral lammelse.

Psykiatriske sygdomme

Komorbiditet mellem psykiatriske sygdomme og ADHD er almindelig, og dette skal tages i betragtning ved ordination af stimulerende midler. Der bør ikke gives methylphenidat ved pludselig opståede psykiatriske symptomer eller forværring af forudeksisterende psykiatriske symptomer, med mindre de gavnlige virkninger opvejer risici for patienten.

Der bør monitoreres for udvikling eller forværring af psykiatriske sygdomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation; seponering af behandling kan være hensigtsmæssig.

Forværring af forudeksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Administration af methylphenidat til psykotiske patienter kan forværre symptomer på adfærsændringerne og tankeforstyrrelse.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Fremkomst af behandlingsrelaterede psykotiske symptomer (visuelle/takile/auditive hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos børn og unge uden psykotisk sygdom eller mani i anamnesen, kan skyldes behandling med methylphenidat i normale doser. Hvis der forekommer psykotiske eller maniske symptomer, bør en mulig årsagssammenhæng med methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være relevant.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan skyldes behandling med stimulerende midler. Patienter behandlet med methylphenidat bør monitoreres nøje for udvikling eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned samt ved hver konsultation. Lægen bør vurdere, om der er behov for justering af behandlingen hos patienter, der oplever sådanne ændringer i adfærd.

Selvmodstendens

Patienter, som får tanker om selvmord eller udviser selvmordsadfærd under behandlingen for ADHD, skal straks vurderes af lægen. Forværring af underliggende psykiatrisk sygdom samt årsagssammenhæng med behandlingen med methylphenidat, bør tages i betragtning. Behandling af den underliggende psykiatriske sygdom kan være nødvendig, og seponering af behandlingen med methylphenidat bør overvejes.

Tics

Methylphenidat er sat i forbindelse med fremkomst eller forværring af motoriske eller verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret. Familieanamnese skal vurderes og klinisk vurdering af tics eller Tourettes syndrom hos børn skal gå forud for brugen af methylphenidat. Patienterne bør regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. **Monitorering bør forekomme ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Angst, agitation eller anspændthed

Methylphenidat er associeret med forværring af forudeksisterende angst, agitation eller anspændthed. Klinisk evaluering for angst, agitation eller anspændthed bør gå forud for anvendelse af methylphenidat og patienterne bør **regelmæssigt monitoreres for udvikling eller forværring af disse symptomer under behandling, ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned eller ved hver konsultation.**

Typer af bipolar sygdom

Der bør udvises særlig forsigtighed ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar sygdom (inklusive ubehandlet Type I bipolar sindslidelse eller andre former for bipolare sygdomme). Dette skyldes bekymring for fremskyndelse af blandet/manisk episode hos sådanne patienter. Før behandlingen med methylphenidat initieres, skal patienter med komorbide

depressive symptomer gennemgå adækvat screening, for at bestemme om de er i risikogruppen for bipolar sygdom. En sådan screening skal omfatte en indgående psykiatrisk anamnese for selvmord, bipolar sygdom og depression. **Tæt vedvarende monitorering hos disse patienter er essentiel (se ovenfor "Psykiatriske sygdomme" og pkt. 4.2). Patienter bør monitoreres for symptomer ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned og ved hver konsultation.**

Vækst

Der er rapporteret om moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning ved langvarig anvendelse af methylphenidat hos børn.

Virningen af methylphenidat på endelig højde og vægt er i øjeblikket ukendt og bliver undersøgt.

Væksten bør monitoreres under behandling med methylphenidat: højde, vægt og appetit skal kontrolleres minimum hver 6. måned og anføres fortløbende på en vækstkurve. Det kan være nødvendigt, at afbryde behandlingen midlertidigt hos patienter, som ikke vokser eller tager på i vægt som forventet.

Anfald

Methylphenidat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Methylphenidat kan sænke krampetærsklen hos patienter med anfald i anamnesen samt hos patienter med tidligere anormale EEG-værdier uden anfald og i sjældne tilfælde uden anfald og anormale EEG-værdier i anamnesen. Methylphenidat bør seponeres hvis antallet af anfald stiger eller ved forekomst af nye anfald.

Misbrug, forkert brug og diversion

Patienter bør nøje monitoreres for risiko for brug til fornøjelse, forkert brug eller misbrug af methylphenidat.

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed, da der er potentiale for misbrug, forkert brug eller brug til fornøjelse.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan medføre udtalt tolerance og psykisk afhængighed med varierende grad af anormal adfærd. Der kan forekomme regulære psykotiske episoder, især i forbindelse med parenteralt misbrug.

Patientens alder, tilstedeværelse af risikofaktorer for narkotika/lægemiddel misbrug (såsom samtidig oppositions- eller trodsforstyrrelser og bipolar sygdom), tidligere eller nuværende stofmisbrug, bør medtænkes, når behandlingsforløbet for ADHD afgøres. Der bør udvises forsigtighed hos emotionelt ustabile patienter, såsom patienter med stof- eller alkoholafhængighed i anamnesen, da disse patienter kan øge doseringen på eget initiativ.

Methylphenidat eller andre stimulerende midler kan være uegnede til behandling af patienter, som er i højrisikogruppen for at udvikle stofmisbrug.

Seponering

Der kræves omhyggelig overvågning ved seponering, da dette både kan afsløre depression såvel som kronisk hyperaktivitet. Nogle patienter har brug for en langvarig opfølgning.

Der kræves omhyggelig kontrol under seponering ved misbrug, da der kan opstå alvorlig depression.

Træthed

Methylphenidat skal ikke anvende til forebyggelse eller behandling af normale træthedstilstande.

Hjælpstoffer: galactose-/saccharoseintolerans {Udfyldes om nødvendigt nationalt}

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrose-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

Valg af methylphenidatformulering

Valget af methylphenidatformulering skal foretages af den behandlende specialist på individuel basis og afhænge af den forventede varighed af virkningen.

Lægemedelscreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, hvilket kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunoassay-screenings-test.

Nyre- eller leverinsufficiens

Der er ingen erfaring med anvendelse af methylphenidat hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Hæmatologiske virkninger

Sikkerheden ved langvarig behandling med methylphenidat er ikke fuldstændig kendt. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre forandringer, inklusive tegn på alvorlige nyre- eller leversygdomme, bør seponering af behandlingen overvejes.

Potentiel gastrointestinal obstruktion {Udfyldes om nødvendigt nationalt}

Da {Produkt navn} tablet er ikke-deformerbar og ikke ændrer form i væsentlig grad i mave-tarm-kanalen, bør den normalt ikke administreres til patienter med forudeksisterende alvorlig forsnævring i mave-tarm-kanalen (patologisk eller iatrogen) eller til patienter med dysfagi eller med signifikant besvær med at synke tabletter. Der er indberettet sjældne rapporter om obstruktive symptomer hos patienter med kendte strikturer i forbindelse med indtagelse af stoffer i ikke-deformerbare formuleringer med modificeret udløsning.

Grundet tablettens design med modificeret udløsning, bør {Produkt navn} kun anvendes til patienter, som er i stand til at synke tabletten hel. Patienter bør informeres om, at {Produkt navn} skal synkes hel sammen med væske. Tabletterne bør ikke tygges, deles eller knuses. Medicinen er indeholdt i en ikke-absorberende skal, som er designet til at afgive stoffet ved en kontrolleret hastighed. Tabletskallen elimineres fra kroppen; patienter bør ikke blive bekymrede, hvis de lejlighedsvis observerer, at der er noget i deres afføring, der ligner en tablet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetisk interaktion

Det vides ikke, hvordan methylphenidat påvirker plasmakoncentrationerne af lægemidler, som administreres samtidig. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration af methylphenidat og andre lægemidler, især lægemidler med et smalt terapeutisk vindue.

Methylphenidat metaboliseres ikke i klinisk relevant grad af cytochrom P450. Produkter, der inducerer eller hæmmer cytochrom P450, forventes ikke at have nogen relevant indflydelse på methylphenidats farmakokinetik. Omvendt hæmmer d- og l-enantiomerene af methylphenidat ikke cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Indberetninger viser dog, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarine antikoagulanter, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon), og nogle antidepressiva (tricykliske og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler

og kontrollere plasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider) ved opstart eller ophør foretaget samtidig med methylphenidat.

Farmakodynamiske interaktioner

Antihypertensive lægemidler

Methylphenidat kan nedsætte virkningen af lægemidler, som anvendes til behandling af hypertension.

Lægemidler, der øger blodtrykket

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som bliver behandlet med methylphenidat og andre lægemidler, der også kan øge blodtrykket (se også afsnit om cerebrovaskulære lidelser i pkt. 4.4).

På grund af risikoen for hypertensive kriser er methylphenidat kontraindiceret til patienter i behandling (løbende eller inden for de sidste 2 uger) med ikke-selektive, irreversible MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Alkohol

Alkohol kan forværre CNS-bivirkningerne af psykofarmaka, herunder methylphenidat. Det anbefales derfor, at patienter undgår alkohol under behandlingen.

Halogenerende anæstetika

Der er risiko for pludselig blodtryksstigning under operation. Hvis operationen er planlagt, skal methylphenidat ikke anvendes på operationsdagen.

Centralt virkende alfa-2-agonister (f.eks. clonidin)

Alvorlige bivirkninger, herunder pludselig død, har været indberettet ved samtidig anvendelse af clonidin. Sikkerheden ved anvendelsen af methylphenidat sammen med clonidin og andre centralt virkende alfa-2-agonister er ikke blevet systematisk undersøgt.

Dopaminerge lægemidler

Der bør udvises forsigtighed, når methylphenidat administreres samtidig med dopaminerge lægemidler, inklusive antipsykotika. Da methylphenidat i overvejende grad virker ved at øge ekstracellulære dopaminniveauer, kan methylphenidat forbindes med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres samtidigt med direkte eller indirekte dopaminagonister (herunder DOPA og tricycliske antidepressiva), eller med dopaminantagonister, inklusive antipsykotika.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger begrænsede data om anvendelsen af methylphenidat hos gravide kvinder.

Tilfælde af neonatal kardiorespiratorisk toksicitet, især takykardi og respiratorisk lidelse hos fostret, er rapporteret ved spontan rapportering.

Dyrestudier har kun påvist reproduktionstoksicitet ved toksiske doser hos moderen (se pkt. 5.3).

Methylphenidat frarådes under graviditet, med mindre der tages en klinisk beslutning om, at udskydelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

Der er fundet methylphenidat i brystmælken hos kvinder, som blev behandlet med methylphenidat.

Der foreligger én rapport omhandlende et spædbarn, som fik et uspecificeret vægttab under eksponeringsperioden. Spædbarnet kom sig og tog på i vægt, efter moderen seponerede behandlingen med methylphenidat. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller om man skal seponere/undlade behandling med methylphenidat ved at medtænke fordelene ved amning for barnet og vigtighed af behandling med methylphenidat for kvinden.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, inklusive akkommodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Det kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger og tilrådes til at undgå potentielt farlige aktiviteter, såsom føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger med {Produktnavn}, som blev observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring, samt bivirkninger, som er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochlorid-formuleringer. Hvis bivirkningerne med {Produktnavn} og frekvenserne med andre methylphenidat-formuleringer var forskellige, blev den højeste frekvens i begge databaser anvendt.

Vurderet hyppighed:

meget almindelig ($\geq 1/10$)

almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

meget sjælden ($< 1/10.000$)

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Nasofaryngitis				
Blod og lymfesystem					Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, arikulær hævelse, bulløse lidelser, eksfoliative lidelser, urticaria,			

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
			pruritus, udslæt og eruptioner			
Metabolisme og ernæring*		Anoreksi, nedsat appetit, moderat nedsat vægtøgning eller højde ved langvarig anvendelse hos børn*				
Psyiske forstyrrelser*	Søvnløshed, nervøsitet	Anoreksi, affektlabilitet aggression*, agitation*, angst*, depression*, irritabilitet, unormal opførsel	Psykotiske sygdomme*, Hallucinationer* (auditive, visuelle, taktile), vrede, selvmordsforestillinger*, ændret humør, humørsvingninger, rastløshed, grådlabilitet, tics*, forværring af forudeksisterende tics ved Tourettes syndrom*, hypervigiliet, søvnforstyrrelser	Mani*, desorientering, libido forstyrrelse	Selvmordsforsøg (herunder fuldbyrdet selvmord)*, forbigående nedtrykthed*, unormale tanker, apati, repetitiv adfærd, overfokusering	Vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, konfus tilstand, afhængighed. Tilfælde med misbrug og afhængighed er beskrevet hyppigere med formuleringer med hurtig frigivelse.
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation, tremor		Kramper, koreoatetoid bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit, Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporterne var dårligt dokumenteret og i størstedelen af disse sager modtog	Cerebrovaskulære sygdomme* (herunder vaskulitis, cerebral hæmorrhage og cerebrovaskulære hændelser, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal kramper*, migræne

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
					patienten også andre stoffer, så methylphenid ats rolle er ikke kendt).	
Øjne			Diplopi, sløret syn	Akkomodat ionsbesvær , mydriasis, synsforstyr relse		
Hjerte*		Arytmier, takykardi palpitationer	Brystsmerter	Angina pectoris	Hjertestop, myokardieinf arkt	Supraventrikul ær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme*		Hypertensio n			Cerebral arteritis og/eller okklusion, perifer kulde, Raynauds fænomen	
Luftveje, thorax og mediastinu m		Hoste, faryngolaryn geale smerter	Dyspnø			
Mave- tarm- kanalen		Abdominals merter, diarré, kvalme, mavegener og opkastning. <indsættes i produktresu meer for formulering er uden modificeret udløsning: ” disse forekommer sædvanligvi s i starten af behandlinge n og kan lindres ved samtidig fødeindtagel	Forstoppelse			

System- organklasse	Bivirkning					
	Frekvens					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
		se>, mundtørhed.				
Lever og galdeveje			Stigning i leverenzymmer		Unormal leverfunktion herunder hepatisk koma	

Hud og subkutane væv		Alopeci, pruritus, udslæt, urticaria	Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande	Hyperhidrose, makuløst udslæt, erytem	Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, lægemiddelinduceret udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi	Myalgi, muskel trækninger		Muskelkramp er	
Nyrer og urinveje			Hæmaturi			
Det reproductiv e system og mammae				Gynækoma sti		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, væksthæmning ved langvarig anvendelse hos børn*	Brystsmerter, træthed		Pludselig hjertedød*	Brystgener, hyperpyreksi
Undersøgelser		Ændringer i blodtryk eller hjertefrekvens (sædvanligvis en stigning)*, vægttab*	Hjertemislyd*, forhøjet leverenzym		Forhøjet alkalisk fosfatase i blod, forhøjet bilirubin i blod, reduceret trombocytal, unormal værdi for leukocytal	

* Se pkt. 4.4

4.9 Overdosering

Der bør tages hensyn til den forlængede frigivelse af methylphenidat i methylphenidat, når patienter med overdosis behandles.

Tegn og symptomer

Akut overdosering, hovedsageligt på grund af overstimulering af det centrale og sympatiske nervesystem, kan resultere i opkastning, agitation, tremor, hyperrefleksi, muskeltrækninger, kramper (eventuelt efterfulgt af koma), eufori, konfusion, hallucinationer, delirium, svedtendens, rødmen, hovedpine, hyperpyreksi, takykardi, palpitationer, hjertearytmier, hypertension, mydriasis og tørhed af slimhinder.

Behandling

Der er ingen specifik antidot ved overdosering med methylphenidat.

Behandlingen består af nødvendige understøttende tiltag.

Patienten skal beskyttes mod at gøre skade på sig selv og mod eksterne stimuli, der vil forstærke den overstimulering, som allerede er til stede. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige og patienten er ved bevidsthed, kan maven tømmes ved at fremprovokere opkastning eller ved ventrikelskylning. Før der foretages ventrikelskylning, skal agitation og eventuelle anfald kontrolleres, og luftvejen beskyttes. Andre tiltag til afgiftning af tarmsystemet omfatter administration af aktivt kul og et afføringsmiddel. I tilfælde af alvorlig forgiftning skal der indgives en nøjagtig titreret dosis af korttidsvirkende benzodiazepin før ventrikelskylningen.

Der skal sørges for intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiration. Ekstern afkøling kan være nødvendigt i tilfælde af hyperpyreksi.

Effekten af peritonealdialyse eller ekstrakorporal hæmodialyse ved overdosering af methylphenidat er ikke fastslået.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

I livstidsstudier af karcinogenicitet i rotter og mus, sås øget forekomst af maligne levertumorer hos hanmus. Betydningen af dette resultat for mennesker er ukendt.

Methylphenidat påvirker ikke reproduktionsevnen eller fertilitet i lave kliniske doser.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke som værende teratogen i rotter og kaniner. Føtal toksicitet (f.eks. totalt tab af kuld) og maternel toksicitet blev observeret i rotter ved maternelt toksiske doser.

INDLÆGSSEDDEL

...[]...

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

...[]...

Methylphenidat anvendes til behandling af ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos unge og børn fra 6 år og opefter, når andre ikke-medicinske behandlinger alene har vist sig at være utilstrækkelige.

Methylphenidat bør anvendes sammen med andre former for behandling som del af et omfattende behandlingsprogram. Et omfattende behandlingsprogram består typisk af psykologiske, undervisningsmæssige og sociale tiltag samt farmakoterapi. Behandlingsprogrammet har til formål at stabilisere børn med ADHD med symptomer, som kan omfatte kronisk manglende opmærksomhed, at være let at distrahere, emotionel labilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormal elektroencefalografi (EEG). Indlæringsevnen kan muligvis være hæmmet. Diagnosen kan ikke stilles udelukkende ud fra tilstedeværelsen af et eller flere symptomer. En fyldestgørende diagnose stilles ved hjælp af medicinske og specialiserede psykologiske, undervisningsmæssige og sociale ressourcer.

Behandling med methylphenidat må kun indledes af og anvendes under overvågning af en specialist i adfærdsforstyrrelser hos børn og/eller unge.

Behandling med methylphenidat er ikke indiceret til alle børn med ADHD. Beslutningen om at anvende lægemidlet skal baseres på en meget omhyggelig vurdering af symptomernes sværhedsgrad og kroniske karakter i forhold til barnets alder. Methylphenidat skal altid anvendes på denne måde i overensstemmelse med den godkendte indikation og efter de ordineringsmæssige/diagnostiske retningslinjer.

...[]...

2. Det skal du vide, før du begynder at tage methylphenidat ...[]...

Tag ikke methylphenidat, hvis du eller dit barn

- er overfølsom (allergisk) over for methylphenidat eller et af de øvrige indholdsstoffer i methylphenidat
- har forhøjet tryk i øjet (grøn stær)
- har en tumor i binyren
- tager lægemidler kaldet monoaminoxidasehæmmere (MAOI'er) mod depression eller har taget MAOI'er inden for de seneste 14 dage
- har problemer med skjoldbruskkirtlen
- lider af anoreksi (nervøs spisevægring) eller anoreksilignende forstyrrelser
- lider af depression, stemningsforstyrrelser, mani eller har selvmordstanker
- har psykotiske symptomer eller skizofreni eller psykopatisk/borderline personlighedsforstyrrelse
- har en diagnose på eller tidligere har lidt af svær og tilbagevendende (type I) bipolar (maniodepressiv) affektiv sindslidelse
- har hjerteproblemer som tidligere hjerteanfald, uregelmæssig hjerterytme, smerter og ubehag i brystet, hjertesvigt, hjertesygdom eller væsentlige problemer med hjertets struktur eller funktion, som har været til stede ved fødslen
- har meget højt blodtryk eller karforsnævninger, som muligvis giver smerter i arme og ben
- har haft en cerebrovaskulær lidelse som slagtilfælde, cerebral aneurisme eller vaskulære abnormiteter, herunder cerebral vaskulitis.

Methylphenidat er ikke godkendt til brug hos voksne med ADHD.

Methylphenidat må ikke gives til børn under 6 år eller til ældre, da sikkerhed og fordele ved brugen ikke er fastlagt for disse aldersgrupper.

Vær ekstra forsigtig med at bruge methylphenidat, og fortæl det til en læge, hvis du eller dit barn

- er blevet instrueret i at tage disse tabletter længere end 12 måneder (se afsnit 3 nedenfor om langvarig brug)
- er på vej ind i puberteten (teenageårene)
- skal til at stoppe med at tage methylphenidat, da lægen i så fald måske vil overvåge dit barn for eventuel depression
- har en hjertesygdom eller andre alvorlige hjerteproblemer
- har haft krampeanfald (kramper, epilepsi) eller unormale EEG'er (elektroencefalogrammer, hjernescanninger)
- har højt blodtryk.
- har nedsat lever- eller nyrefunktion
- har en psykisk lidelse
- har bevægelsesmæssige eller verbale tics (gentagne trækninger i en hvilken som helst del af kroppen eller gentagne lyde og ord, som er svære at kontrollere)
- ser, hører eller føler ting, som ikke er der (hallucinationer)
- tror ting, som ikke er sande (vrangforestillinger)
- er usædvanligt mistænksom (paranoia)
- oplever svingninger i stemningslejet som tankemylder eller impulsive tanker efterfulgt af irritabilitet eller trækker sig ind i sig selv emotionelt og socialt
- har selvmordstanker eller -handlinger
- føler sig deprimeret eller skyldig
- føler sig urolig, angst eller anspændt
- oplever ny eller forværret aggressiv eller fjendtlig adfærd.

Fortæl det til lægen, før behandlingen indledes, hvis nogle af ovenstående tilstande eller symptomer gælder for dig eller dit barn.

Din læge kontrollerer nedenstående, før behandlingen med methylphenidat indledes.

For at din læge kan beslutte, om methylphenidat er den korrekte medicin for dig eller dit barn, vil lægen drøfte følgende med dig:

- eventuel anden medicin, som du eller dit barn tager
- eventuelle andre medicinske lidelser (for eksempel hjertelidelser), som du, dit barn eller din familie har
- om der i jeres familie har været pludselige, uforklarlige dødsfald
- hvordan du eller dit barn har det, om du for eksempel er emotionel, har sære tanker eller tidligere har haft nogen af disse følelser
- eventuelle mentalhygiejniske/psykiske/adfærdsmæssige problemer, som du eller dit barn eller andre familiemedlemmer har eller har haft. Lægen vil specifikt drøfte, om du eller dit barn er i risikogruppen for en affektiv (mani-depressiv) lidelse. Det indebærer kontrol af den psykiatriske sygehistorie, inklusive selvmord, mani-depressiv psykose og depression i familien.
- måling af din eller dit barns højde og vægt, hjerterytme og blodtryk og registrering af resultaterne i et skema
- om der i familien har været tics (ansigtstrækninger).

Det er vigtigt, at du giver alle oplysninger, så din læge kan beslutte, om methylphenidat er den korrekte medicin for dig eller dit barn. Din læge kan beslutte, at du eller dit barn skal have foretaget andre medicinske test, før du eller dit barn tager denne medicin.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Hvis du eller dit barn tager anden medicin, kan methylphenidat påvirke den anden medicins virkning eller kan give bivirkninger. Hvis du eller dit barn tager nogle af de følgende lægemidler, skal du spørge lægen, før du tager methylphenidat:

- ikke-selektive, irreversible monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (anvendes til behandling af depression)
- karsammentrækkende midler (medicin, som kan øge blodtrykket)
- medicin, som anvendes til at nedsætte blodtrykket, for eksempel clonidin, guanethidin, verapamil, propranolol etc.
- visse midler mod hoste og forkølelse, som indeholder ingredienser, som kan påvirke blodtrykket. Det er derfor vigtigt at kontrollere dette på apoteket, når du køber et af disse produkter.
- medicin mod depression, inklusive amitriptylin, imipramin og fluoxetin, paroxetin
- medicin mod epilepsi (krampestillende medicin) (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon etc.)
- medicin, som fortynder blodet for at forhindre blodpropper (f.eks. warfarin)
- dopaminerge lægemidler, inklusive antipsykotika

Hvis der er planlagt en operation med halogeneret anæstesi (en bestemt type narkose), må du eller dit barn ikke tage methylphenidat på dagen for operationen på grund af risikoen for en pludselig stigning i blodtrykket under operationen.

Narkotikatest

Dette lægemiddel kan give et positivt resultat ved test for brug af narkotika.

Hvis du er i tvivl, om nogle af de lægemidler, som du eller dit barn tager, er omfattet af listen ovenfor, skal du spørge lægen eller på apoteket, før du tager methylphenidat.

{Medtages i indlægssedlen for methylphenidat-formuleringer med ikke-modificeret udløsning:}

”Brug af methylphenidat sammen med mad og drikke

Det kan hjælpe med at lindre mavesmerter, kvalme og opkastninger, hvis methylphenidat tages sammen med mad.”

Brug af methylphenidat sammen med alkohol

Du eller dit barn må ikke drikke alkohol samtidig med brugen af denne medicin, da alkohol kan forværre medicinens bivirkninger. Husk, at nogle madvarer og lægemidler kan indeholde alkohol.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen eller på apoteket, før du tager methylphenidat, hvis du eller dit barn er:

- seksuelt aktiv. Lægen vil drøfte prævention med dig.
- gravid eller tror, du måske er gravid. Lægen afgør, om du eller din datter skal bruge methylphenidat.
- ammer eller planlægger at amme. Der er begrænset information, som tyder på, at methylphenidat udskilles i modermælk. Derfor beslutter lægen, om du eller din datter bør amme under indtagelsen af methylphenidat.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, når du tager methylphenidat. Hvis disse bivirkninger forekommer, kan det være farligt at udføre risikable aktiviteter som at føre motorkøretøj, betjene maskiner, køre på cykel eller klatre i træer, før du er sikker på, at du eller dit barn ikke bliver påvirket.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i methylphenidat

[Udfyldes nationalt, hvis relevant]

...[]...

3. SÅDAN SKAL <DE><DU> <TAGE> <BRUGE> methylphenidat

...[]...

Før du starter behandlingen, ved hver ændring af dosis og derefter mindst hver 6. måned eller ved hvert besøg vil lægen foretage forskellige test for at sikre, at methylphenidat stadig er tilstrækkeligt sikkert og gavnligt. De omfatter:

- Måling af blodtryk og hjerterytme samt registrering af disse i et skema, hver gang dosis ændres og derefter mindst hver sjette måned eller ved hvert besøg.
- Måling af højde, vægt og appetit samt registrering af disse i et skema, hver gang dosis ændres og derefter mindst hver sjette måned eller ved hvert besøg.
- Bedømmelse af psykiatiske symptomer, hver gang dosis ændres og derefter mindst hver sjette måned eller ved hvert besøg.

Dosistitrering

Det er nødvendigt omhyggeligt at titrere dosen ved starten af behandling med methylphenidat. Dosistitrering skal indledes ved den lavest mulige dosis.

<Tag/brug altid methylphenidat nøjagtigt efter lægens anvisning. Er <De><du> i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.> <Den sædvanlige dosis er...>

Hvis du eller dit barn ikke får det bedre med denne medicin, kan lægen beslutte, at der skal anvendes en anden behandling. Fortæl det til lægen, hvis der ikke er nogen bedring i dit barns tilstand efter 1 måneds behandling med methylphenidat.

Langtidsbehandling:

Behandling med methylphenidat behøver ikke at være på ubestemt tid. Hvis du eller dit barn tager methylphenidat i mere end et år, bør lægen stoppe behandlingen med methylphenidat et kort stykke tid en gang om året for at se, om der stadig er behov for medicinen. Du eller dit barn bliver måske ved med at se en fordel, når methylphenidat stoppes enten midlertidigt eller permanent. Dette kan ske i skoleferien.

Patienter på langtidsbehandling (dvs. over 12 måneder) skal løbende overvåges nøje, særligt for hjertekarstatus, vækst, appetit, udvikling af nye eller forværring af tidligere eksisterende psykiatriske symptomer.

Misbrug

Risikoen for, at dit barn giver methylphenidat til andre, bruger det forkert eller misbruger det, bør kontrolleres. Langvarigt misbrug af methylphenidat kan føre til udtalt tolerance, psykisk afhængighed, unormal adfærd, psykotiske episoder. Denne medicin er beregnet udelukkende til dig eller dit barn. Medicinen skal ordineres af en læge og må derfor ikke gives videre til andre. Den kan være skadelig for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.

Hvis <De><du> har <taget> <brugt> for <meget> methylphenidat

Hvis du eller dit barn tager for mange tabletter, skal du straks søge læge eller den nærmeste skadestue og fortælle dem, hvor mange tabletter du eller dit barn har taget.

Tegn på en overdosis kan være: opkastning, uro, rystelser, øgede ukontrollerede bevægelser, muskeltrækningskramper, krampeanfald (kan følges af koma), følelse af ekstrem lykke, forvirring (svær forvirring) hallucinationer (se, føle eller høre ting, som ikke er virkelige), svedafsondring, rødme og varme i ansigt og på overkrop, hovedpine, høj feber, ændret hjerterytme (langsom, hurtig eller uregelmæssig), højt blodtryk, udvidede pupiller, tørhed i næse og mund.

Hvis <De><du> har glemt at <tage> <bruge> methylphenidat

<Du eller dit barn skal tage den næste dosis på det normale tidspunkt. <De><Du> må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte <tablet> <dosis> <...>.>

Hvis <De><du> holder op med at <tage> <bruge> methylphenidat

Du eller dit barn må ikke stoppe pludseligt med at tage tabletterne. Du bør nøje følge lægens råd. Det er nødvendigt med nøje overvågning under afvænningen, da det kan afsløre depression samt kronisk overaktivitet.

<Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, <De><du> er i tvivl om.>.

4. BIVIRKNINGER

Methylphenidat kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Sandsynligheden for at få bivirkninger er som følger:

Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 personer)

Almindelig (mere end 1 ud af 100 personer og mindre end 1 ud af 10 personer)

Ikke almindelig (mere end 1 ud af 1.000 personer og mindre end 1 ud af 100 personer)

Sjældent (mere end 1 ud af 10.000 personer og mindre end 1 ud af 1.000 personer)

Meget sjældent (mindre end 1 ud af 10.000 personer)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

De mest almindelige bivirkninger er nervøsitet, søvnløshed og hovedpine.

Nogle bivirkninger kan være **alvorlige. Tal med lægen eller apoteket**, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

- alvorlige ændringer i stemningsleje eller personlighed
- maniske episoder
- psykotiske forstyrrelser, herunder syns-, føle- eller hørehallucinationer eller vrangforestillinger
- hjertebanken, uforklarlige besvimelsesanfald, brystmerter, kortåndethed (det kan somme tider være tegn på hjertesygdom)
- lammelse eller nedsat bevægelse og syn, talevanskeligheder (kan være symptomer på cerebral vasculitis).

Indvirkning på vækst og modning

Når methylphenidat anvendes i en lang periode, kan det hos nogle børn forårsage reduceret vækst (vægtøgning og/eller højde). Din læge vil derfor nøje kontrollere din eller dit barns højde og vægt, samt hvor godt du eller dit barn spiser. Hvis du eller dit barn ikke vokser eller tager på i vægt som forventet, skal din eller dit barns behandling med methylphenidat måske stoppes et kort stykke tid.

Andre bivirkninger kan være:

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Næsesvælgrumskatar

Blod og lymfesystem

Meget sjældent: Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura

Ikke kendt: Pancytopeni

Immunsystemet

Ikke almindelig: overfølsomhedsreaktioner som angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, hævelse i det ydre øre, blæredannelse, hudafskalning, nældefeber, kløe, eksem og udslæt.

Metabolisme og ernæring*

Almindelig: anoreksi, nedsat appetit, moderat nedsat vægtøgning og vækst ved langvarig brug hos børn*

Psykiske forstyrrelser*

Meget almindelig: søvnløshed, nervøsitet

Almindelig: anoreksi, affektlabilitet, aggression*, uro*, angst*, depression*, irritabilitet, unormal adfærd

Ikke almindelig: psykotiske forstyrrelser*, syns-, hørelses- og berøringshallucinationer*, vrede, selvmordstanker*, ændret stemningsleje, skiftende stemningsleje, rastløshed, let til tårer, tics*, forværring af eksisterende tics eller Tourettes syndrom*, overdreven vagtsomhed, søvnforstyrrelser
Sjældent: maniske episoder*, forvirring, libido-forstyrrelse

Meget sjældent: selvmordsforsøg (inklusive gennemført selvmord)*, forbigående nedtrykt stemningsleje*, unormal tankegang, apati, gentagen adfærd, overfokusering,

Ikke kendt: vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirret sindstilstand

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Almindelig: svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, døsigthed

Ikke almindelig: sløvhed, rystelser

Meget sjælden: kramper, choreo-athetoide bevægelser, reversibel iskæmisk neurologisk deficit
Neuroleptisk malignt syndrom (NMS; rapporter var dårligt dokumenterede, og i de fleste tilfælde fik patienter også anden medicin, hvorfor methylphenidats rolle er uklar).
Ikke kendt: cerebrovaskulære forstyrrelser* (inklusive vasculitis, hjerneblødninger, slagtilfælde, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal-konvulsioner*, migræne

Øjne

Ikke almindelig: dobbeltsyn, sløret syn

Sjælden: problemer med visuel akkomodation, mydriasis, synsforstyrrelser

Hjerte*

Almindelig: arrytmi, takykardi, hjertebanken

Ikke almindelig: brystmerter

Sjælden: angina pectoris

Meget sjælden: hjertestop, myokardieinfarkt

Ikke kendt: supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulær ekstrasystole, ekstrasystole

Vaskulære sygdomme *

Almindelig: hypertension

Ikke almindelig:

Meget sjælden: cerebral arteritis og/eller okklusion, kuldefornemmelser, Raynauds fænomen

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: hoste, smerte i svælg og strube

Ikke almindelig: dyspnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: mavesmerter, diarré, kvalme, ubehag i maven, opkastning – {medtages i indlægsseddel for formuleringer uden modifieret udløsning :} “forekommer som regel i begyndelsen af behandlingen og kan lindres ved at tage tabletten sammen med mad”, mundtørhed.

Ikke almindelig: forstoppelse

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: forhøjet leverenzymtal

Meget sjælden: unormal leverfunktion, inklusive leverkoma

Hud og subkutane væv

Almindelig: hårtab, kløe, udslæt, nældefeber

Ikke almindelig: angioneurotisk ødem, blæredannelse, hudafskalning

Sjælden: forøget svedproduktion, makulært udslæt, erytem

Meget sjælden: erythema multiforme, afskallende hududslæt, lægemiddeludslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: ledsmerter

Ikke almindelig: muskelsmerter, muskeltrækninger

Meget sjælden: muskelkramper

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: blod i urinen

Det reproduktive system og mammae

Sjælden: Brystforstørrelse

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: feber, hæmmet vækst under langvarig brug hos børn*

Ikke almindelig: brystmerter, træthed

Meget sjælden: pludselig hjertedød*

Ikke kendt: ubehag i brystet, høj feber

Undersøgelser

Almindelig: ændringer i blodtryk og hjerterytme (normalt en stigning)*, vægttab*

Ikke almindelig: hjertemislyd*, øget leverenzymtal

Meget sjælden: øget alkalisk fosfatase i blodet, øget bilirubin i blodet, nedsat antal blodplader, unormalt antal hvide blodlegemer

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

...[]...

BILAG IV

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

De kompetente nationale myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, hvor dette er relevant, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Produktinformation

Indlægsseddel

Indehaverne skal harmonisere den relevante ordlyd i indlægssedlen, så den afspejler de foreslåede ændringer til produktresuméet. Den af CHMP godkendte ordlyd i indlægssedlen skal revideres, så den bliver mere patientvenlig, hvorefter den skal brugertestes.

Kardiovaskulære og cerebrovasulære virkninger

Undersøgelse, der har til formål at:

- 1) vurdere forholdet mellem brug af lægemidler mod ADHD og risikoen for alvorlig hjerte-kar-sygdom hos børn og unge i alderen 2-24 år.
- 2) vurdere forholdet mellem brug af lægemidler mod ADHD og risikoen for alvorlig hjerte-kar-sygdom hos voksne i alderen 25-64 år; og
- 3) foretage yderligere analyser med relevans for beslutningstagere såsom læger, offentlige sygesikringsprogrammer og forældre/patienter.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil vurdere den endelige rapport fra undersøgelsen, når denne publiceres, og vil opdatere kernepunkterne i risikostyringsplanen og, hvor det er aktuelt, de relevante kernepunkter i produktresumé/indlægsseddel, så resultaterne afspejles i disse.

Cytogenicitet

Undersøgelsen CRIT124D2201 *“An open label, behavioural treatment controlled evaluation of the effects of extended release methylphenidate (Ritalin LA) on the frequency of cytogenetic abnormalities in children 6-12 years old with attention deficit hyperactivity disorder (En åben, kontrolleret evaluering af virkningerne af adfærdsbehandling med en depotformulering af methylphenidat (Ritalin LA) på frekvensen af cytogenetiske anomalier hos børn i alderen 6-12 år, som lider af ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder))”*. Kernepunkterne i risikostyringsplanen og, hvor det er relevant, kernepunkterne i produktresumé/indlægsseddel skal opdateres, så de afspejler resultaterne af denne undersøgelse.

Undersøgelsen NCT 00341029 *“Measurement of Cytogenetic Endpoints in Lymphocytes of Children Diagnosed With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Treated With Methylphenidate or Adderall (Måling af cytogetiske endpoints i lymfocytter hos børn, der er diagnosticeret med ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) og får behandling med methylphenidat eller Adderall)”* udføres af US National Institute of Environmental Health Sciences i samarbejde med FDA.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil vurdere den endelige rapport fra undersøgelsen, når denne publiceres, og vil opdatere risikostyringsplanen og, hvor det er aktuelt, produktresumé/indlægsseddel, så resultaterne afspejles i disse:

Vækst, udvikling og kønsmodning

MTA-undersøgelse. *“Effects of stimulant medication on growth in the MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD) (Virkningerne af stimulerende lægemidler på vækst i undersøgelse af multimodal behandling af ADHD)”* opfølgning, foretaget af MTA Cooperative Group. Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil vurdere den endelige rapport fra undersøgelsen, når denne publiceres, og vil opdatere risikostyringsplanen og, hvor det er aktuelt, produktresumé/indlægsseddel, så resultaterne afspejles i disse.

Undersøgelse af kønsmodning: en 2-årig, åben, prospektiv langtidsundersøgelse igangsæt af investigator i USA med 150 børn og unge (12-17 år) med ADHD, der har til formål at undersøge, om behandling med methylphenidat kan forebygge rygning i denne population. Selvom undersøgelsen har fokus på forebyggelse af rygning, vil der blive foretaget undersøgelser af Tanner-stadie hver 6. måned i løbet af 2-års-opfølgningen, og hver forsøgspersons pubertetsudvikling vil blive overvåget for at demonstrere, hvorvidt methylphenidat har nogen indvirkning på vækst og udvikling under opvæksten sammenlignet med populationsnormerne. Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil gøre den endelige rapport fra undersøgelsen tilgængelig, når denne publiceres, og vil opdatere risikostyringsplanen og, hvor det er aktuelt, produktresumé/indlægsseddel, så resultaterne afspejles i disse.

Psykiatriske virkninger

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil undersøge muligheden for at foretage en metaanalyse af risikoen for suicidalitet i forbindelse med brug af methylphenidat til børn og unge med ADHD på baggrund af de kliniske data for methylphenidat, som i øjeblikket er tilgængelige for indehaverne af markedsføringstilladelserne.

Hvis analysen på baggrund af de aktuelt tilgængelige data vurderes mulig, vil indehaverne af markedsføringstilladelserne fremskaffe de tilgængelige ressourcer som understøttelse af analysen og opdatere risikostyringsplanen, så den afspejler disse fund.

Langtidsvirkninger

Indehaverne af markedsføringstilladelserne har påtaget sig at fremskaffe en detaljeret vurdering af muligheden for at foretage en videnskabeligt gyldig, veldesignet undersøgelse af langsigtet sikkerhed, som har tilstrækkelig statistisk styrke, med henblik på at undersøge specifikke endpoints for følgende behandlingsresultater:

- i) uønskede kognitive resultater
- ii) uønskede psykiatriske resultater (f.eks. stemningsforstyrrelser, fjendtlighed og psykotiske lidelser)

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil overveje at inkludere overvejende EU-baserede data, og vurderingen af muligheden for at gennemføre undersøgelsen vil også indeholde kommentarer til, hvilke ikke-EU-datakilder der alternativt kunne anvendes. Hvis vurderingen af muligheden for at gennemføre undersøgelsen viser, at en videnskabeligt gyldig, veldesignet undersøgelse med tilstrækkelig statistisk styrke er gennemførlig, har indehaverne af markedsføringstilladelserne påtaget sig at udarbejde en detaljeret protokol. Den foreslåede opfølgningsperiode på mindst 5 år for individuelle forsøgspersoner tages op til overvejelse. I opfølgningsperioden på 5 år vil der blive lagt særligt fokus på vurdering af virkningerne af en kumulativ eksponering på mindst 18 måneder. Da dette er en ikke-interventionsundersøgelse, har indehaverne af markedsføringstilladelserne ingen kontrol over det faktiske ordinationsmønster. Den foreslåede aldersgrænse for inklusion i undersøgelsen vil være så lav som muligt inden for de aldersbegrænsninger, der er fastsat i etiketteringen (dvs. børn fra 6 år). Det foretrukne design vil være en prospektiv kohorteundersøgelse. Indehaverne af markedsføringstilladelserne har indvilliget i at evaluere passende sammenligningsgrupper.

Undersøgelser af lægemiddelanvendelse, herunder evaluering af brug uden for den godkendte indikation/misbrug

Indehaverne af markedsføringstilladelserne har også påtaget sig at fremskaffe alle tilgængelige retrospektive data med henblik på gennemgang én gang om året i de næste fem år i alle medlemsstater, hvor methylphenidat anvendes, for at gøre det muligt at vurdere ændringer i lægemiddelbruken over tid. Hvor det er muligt, vil der blive anvendt målinger af brug omfattende variabler såsom information

om den samlede anvendte mængde, patientalder, køn, indikationsdosis, varighed af brug, behandlingskontinuitet, komorbiditeter, samtidig medicinering, data om brugsmønstre og lægespeciale. Dette tilsagn vil blive gennemgået efter fem år.

I de medlemsstater, der er omfattet af IMS-databasen, vil indehaverne af markedsføringstilladelserne også evaluere brugen af methylphenidat uden for den godkendte indikation. Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil også overveje alternative metoder til gennemførelse af undersøgelsen af lægemiddelanvendelse (hvor det er muligt) og brug uden for den godkendte indikation i de medlemsstater, som i øjeblikket ikke er omfattet af multinationale (på EU-plan) databaser såsom IMS.

Uddannelsesværktøjer

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil udarbejde fuldt harmoniserede risikominimeringsværktøjer, som indeholder alle de vigtige oplysninger, der findes under punktet Kliniske oplysninger i kernepunkterne i produktresuméet:

- Ordinationsvejledning til læger
- Tjeklister for handlinger, der skal foretages inden ordination, og for løbende overvågning for ordinerende læger og, hvis det er muligt, plejepersonale

PSUR

Indehaverne af markedsføringstilladelserne vil harmonisere PSUR-rapporteringsplanen for produkter, der indeholder methylphenidat, og én gang årligt indsende PSUR for deres respektive produkter i de kommende tre år, hvorefter rapporteringsfrekvensen skal gennemgås igen. Synkroniseringen af PSUR-indsendelse vil gøre det lettere for de kompetente nationale myndigheder at foretage en fælles vurdering og give et harmoniseret svar i forbindelse med opdateringer af produktresumé/indlægsseddel og risikostyringsplan.

Risikostyringsplaner

Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal i kernepunkterne i deres sikkerhedsspecifikationer inkludere den endelige tabel med identificerede og potentielle risici i henhold til CHMP's krav.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal i risikostyringsplanen løbende evaluere nyligt identificerede eller potentielle risici, eller nye/vigtige oplysninger om eksisterende identificerede eller potentielle risici.