

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Autorización de comercialización para los medicamentos que contienen METILFENIDATO

Estado miembro (UE/EEE)	Titular de la autorización de comercialización	Denominación de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral

AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	Comprimido	Vía oral
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	Comprimido	Vía oral
BE - Bélgica	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

BE - Bélgica	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	Comprimido	Vía oral
BE - Bélgica	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
BE - Bélgica	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
BE - Bélgica	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
BG Bulgaria:	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BG Bulgaria:	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BG Bulgaria:	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

CY – Chipre	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY – Chipre	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY – Chipre	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CS – República Checa	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	Comprimido	Vía oral
CS – República Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CS – República Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CS – República Checa	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral

DK - Dinamarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Dinamarca	Equasym	5 mg	Comprimidos	Vía oral
DK - Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	10 mg	Comprimidos	Vía oral
DK - Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	20 mg	Comprimidos	Vía oral
DK - Dinamarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20 mg	Comprimidos	Vía oral
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Comprimidos	Vía oral

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Comprimidos	Vía oral
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
ES - España	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	Comprimidos	Vía oral
ES - España	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	Comprimidos	Vía oral
ES - España	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	Comprimidos	Vía oral
ES - España	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ES - España	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

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

ES - España	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
ES - España	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
FI - Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
FI - Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	Comprimido	Vía oral

FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	Comprimido	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	Comprimido	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
FR - Francia:	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FR - Francia:	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

FR - Francia:	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FR - Francia:	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FR - Francia:	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	Comprimido	Vía oral
F R- Francia:	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	Comprimido	Vía oral
FR - Francia:	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	Comprimido	Vía oral
FR - Francia:	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral

FR - Francia:	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
FR - Francia:	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
FR - Francia:	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10mg	Comprimido	Vía oral
FR - Francia:	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
FR - Francia:	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
FR - Francia:	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
HU - Hungría	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	Comprimido	Vía oral
HU - Hungría	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	Cápsulas de liberación prolongada	Vía oral

HU - Hungría	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30mg	Cápsulas de liberación prolongada	Vía oral
HU - Hungría	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40mg	Cápsulas de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin	10mg	Comprimido	Vía oral
IE - Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin LA	20mg, 30mg, 40mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
IE - Irlanda	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18mg. 27mg 36mg, 54mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5mg, 10mg, 20mg	Comprimidos	Vía oral
IE - Irlanda	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10mg, 20mg, 30mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 5 mg tablets	5mg	Comprimidos	Vía oral
IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 10 mg tablets	10mg	Comprimidos	Vía oral
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 20 mg tablets	30mg	Comprimidos	Vía oral

IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LV – Letonia	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10mg	Comprimidos	Vía oral
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	Comprimido	Vía oral
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Comprimido	Vía oral
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Comprimido	Vía oral

RO Rumanía	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	
RO Rumanía	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	
RO Rumanía	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Comprimidos recubiertos con película de liberación prolongada	Vía oral
SE – Suecia	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SE – Suecia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
SE – Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – comprimido 20, 30, 40 mg – Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
SE – Suecia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	Comprimido	Vía oral
SE – Suecia	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – comprimido 10, 20, 30, 40 – cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral

UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN MODIFICADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN MODIFICADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN MODIFICADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL

UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18MG	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36MG	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54MG	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27MG	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL

UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40MG	CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	5MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	10MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	20MG	COMPRIMIDO	VÍA ORAL
IS Islandia	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral

IS Islandia	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
IS Islandia	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS Islandia	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Comprimido	Vía oral
IS Islandia	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Comprimido	Vía oral
IS Islandia	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Comprimido	Vía oral
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Comprimido	Vía oral
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral

DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 10mg	11.56 mg	Comprimido	Vía oral

DE - Alemania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11.56 mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18. mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27. mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36. mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54. mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral

DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral

DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20. mg	Comprimido	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Alemania	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Alemania	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral

DE - Alemania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	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	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA	VÍA ORAL
EL - Grecia	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	COMPRIMIDOS	VÍA ORAL
EL - Grecia	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Cápsulas duras de liberación modificada	Vía oral
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Comprimido 30	Vía oral
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimido de liberación prolongada 30	Vía oral
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimido de liberación prolongada 100	Vía oral
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10mg	Comprimido	Vía oral
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral

MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NL – Países Bajos	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Cápsulas	10 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NL – Países Bajos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NL – Países Bajos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	Cápsulas de liberación	Vía oral

Bajos	33 ; 4822 NK BREDA/NL			modificada	
NL – Países Bajos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
NL – Países Bajos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
NL – Países Bajos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
NL – Países Bajos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
NL – Países Bajos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	Comprimidos	Vía oral

NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	Comprimidos	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NL – Países Bajos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Cápsulas de liberación modificada	Vía oral
NO - Noruega	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO - Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Dinamarca	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	Comprimido	Vía oral
NO - Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	Comprimido	Vía oral

NO - Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	Comprimido	Vía oral
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	Cápsula dura de liberación modificada	Vía oral
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - comprimido) (20 mg, 30 mg, 40 mg - cápsula dura de liberación modificada)	Vía oral
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	Comprimido	Vía oral
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	Comprimido	Vía oral
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	Comprimido	Vía oral
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	Comprimido	Vía oral
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral

PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Comprimidos	Vía oral
LU - Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
LU Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	Comprimidos	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	Comprimidos	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Comprimidos	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Cápsulas	Vía oral

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Cápsulas	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Cápsulas	Vía oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Cápsulas	Vía oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Comprimidos de liberación prolongada	Vía oral

SK – Eslovaquia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SK – Eslovaquia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SK – Eslovaquia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DE LOS PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción

El 22 de junio de 2007, la Comisión Europea presentó al CHMP un arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, en relación con todos los medicamentos que contienen metilfenidato. La CE consideró que debían evaluarse algunas cuestiones relativas a la seguridad, como los trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares potencialmente causados por el tratamiento con metilfenidato.

El metilfenidato se comercializa en Europa desde hace varios decenios para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 6 o más años de edad. Se trata de un fármaco parecido a las anfetaminas que tiene la condición de medicamento de uso controlado, lo cual impone ciertas restricciones de prescripción y uso.

El metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años cuando otras medidas correctivas, por sí solas, son insuficientes. El tratamiento tiene que administrarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento infantil. La medicación se suspende habitualmente durante o después de la pubertad.

Los signos principales que definen el TDAH son falta de atención, hiperactividad e impulsividad. El TDAH suele acompañarse de otros trastornos (concomitantes), como el trastorno negativista desafiante y otros trastornos del comportamiento, trastornos del aprendizaje, ansiedad, depresión, trastornos de tics y síndrome de Tourette. Si bien los criterios diagnósticos del TDAH excluyen a los niños con trastornos del desarrollo, como el síndrome de Asperger, algunos médicos consideran que estas enfermedades pueden coexistir.

Los niños con TDAH grave pueden presentar una baja autoestima y problemas emocionales y sociales. El TDAH puede tener también un efecto acusado en la educación del niño. En algunos niños, el tratamiento con metilfenidato, junto con otras formas de tratamiento no médico, puede reducir los síntomas de hiperactividad y mejorar la calidad de vida. En ocasiones, los signos del TDAH persisten en la adolescencia y la edad adulta y causan problemas emocionales y sociales permanentes, desempleo, delincuencia y abuso de ciertas sustancias.

2. Evaluación de la seguridad

La situación reglamentaria de los diferentes medicamentos que contienen metilfenidato varía en los distintos Estados miembros de la UE. Existen diferencias tanto en la disponibilidad de los diferentes productos de un Estado miembro a otro, como en la información del producto de un medicamento a otro.

En este procedimiento, la evaluación de la seguridad se centra principalmente en las siguientes cuestiones potencialmente asociadas al tratamiento con metilfenidato: riesgos cardiovasculares, riesgos cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, carcinogenia, efecto en el crecimiento y efectos del tratamiento prolongado. Estas cuestiones se examinan por separado en los apartados siguientes.

La información del producto de la mayoría de los medicamentos contiene los elementos básicos de las cuestiones relacionadas con la seguridad del metilfenidato que se han citado. No obstante, se considera que uno de los principales fines de este procedimiento es la armonización de los distintos productos para garantizar el mismo nivel de protección sanitaria en todos los Estados miembros donde se hayan autorizado medicamentos que contienen metilfenidato.

2.1 Riesgo cardiovascular

2.1.a Datos de ensayos clínicos

En conjunto, los datos sobre riesgos cardiovasculares obtenidos en todos los ensayos clínicos de medicamentos que contienen metilfenidato indican que las principales incidencias cardiovasculares notificadas son hipertensión, incrementos de la frecuencia cardíaca o arritmias (sobre todo taquicardia) y prolongación del intervalo QT. El análisis de los datos facilitados por los titulares de autorización de comercialización (TAC) muestra un efecto muy variable del metilfenidato en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Cuando se han analizado los antecedentes médicos o la medicación concomitante, no se han obtenido pruebas concluyentes de factores de riesgo predictivos para los efectos cardiovasculares del metilfenidato.

El metilfenidato tiene un efecto bien documentado sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca (el aumento de la frecuencia cardíaca, la hipertensión y la taquicardia son acontecimientos adversos reconocidos del metilfenidato que se mencionan en la información del producto).

Aunque los datos presentados permiten pensar que estos efectos son reversibles en la mayoría de los pacientes cuando se suspende la medicación, no existen datos fiables de la magnitud del efecto del metilfenidato sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca, ni de los efectos a largo plazo y las consecuencias clínicas de esos efectos para el sistema cardiovascular.

2.1.b Datos de notificaciones espontáneas

Durante el procedimiento, se solicitó a los TAC que presentaran datos de notificaciones espontáneas. Los datos presentados sobre el riesgo de trastornos cardiovasculares abarcan diferentes períodos de notificación. Aunque la mayoría de los casos notificados se refieren a niños y adolescentes, el número de casos notificados en adultos (con indicación de la edad) ha sido mayor de lo previsto para todos los términos principales de acontecimientos adversos.

En conjunto, los principales acontecimientos cardiovasculares notificados han sido arritmias cardíacas (incluida taquicardia), hipertensión, parada cardíaca, isquemia y prolongación del intervalo QT, y se han notificado algunos casos de muerte súbita. En los casos en los que se especifica la indicación, el TDAH ha sido la más frecuente, pero también hay un número importante de notificaciones con otras indicaciones.

Los datos presentados no han puesto de manifiesto ningún patrón constante de posología o tiempo transcurrido hasta el efecto.

Se ha detectado un riesgo claro para la seguridad relacionado con el fenómeno de Raynaud y el CHMP considera que existen pruebas suficientes en los datos revisados para sospechar una relación causal entre el uso de metilfenidato y estas reacciones. Por tanto, se solicita a todos los TAC que añadan el fenómeno de Raynaud a su información del producto para todos los medicamentos que contienen metilfenidato.

2.1.c Datos preclínicos

Los datos preclínicos presentados sobre el riesgo de trastornos cardiovasculares indican que el metilfenidato no tiene efecto alguno en la activación rápida de los canales de potasio rectificadores de entrada (implicados en la excitabilidad neuronal y la frecuencia cardíaca) ni en la duración del potencial de acción. No obstante, se considera verosímil un efecto simpaticomimético en el sistema cardiovascular. Por otra parte, algunos datos preclínicos muestran un efecto directo del metilfenidato en la estructura del tejido cardíaco. En las revisiones de la literatura científica publicada y los datos epidemiológicos se ha llegado a la misma conclusión.

2.1.d Cianosis

Los datos preclínicos y clínicos no han demostrado un aumento del riesgo de cianosis con el metilfenidato. En los informes posteriores a la comercialización se han notificado casos de cianosis central, periférica y no especificada. La información del producto para la mayoría de los medicamentos que contienen metilfenidato

en la UE incluye advertencias sobre el uso en pacientes con trastornos cardíacos subyacentes y menciona muchos de los trastornos notificados con cianosis entre las posibles RAM en la sección 4.8. En la sección 4.8 de algunos de los RCP del metilfenidato se hace también referencia a la frialdad periférica y al fenómeno de Raynaud entre las posibles reacciones. Se pide a los TAC que incluyan estos términos en la información del producto correspondiente a esos medicamentos si no figuraban ya. Los TAC deben hacer un estrecho seguimiento de los casos de cianosis que se notifiquen en los futuros informes periódicos de seguridad (IPS), incluyéndolos como acontecimientos que requieren un seguimiento especial.

En conclusión, se reconoce la existencia de posibles riesgos cardiovasculares. Por ello, el CHMP ha solicitado que se refuerce la información del producto con la recomendación de una evaluación de los pacientes antes del tratamiento y una vigilancia y un seguimiento estrechos durante todo el tratamiento con estos productos (véase el anexo III). El CHMP ha solicitado asimismo que, en el futuro, se adopte un planteamiento coherente y estructurado para evaluar la información de seguridad contenida en los IPS y los planes de gestión de riesgos. Además, en cuanto estén disponibles, se evaluarán los resultados de los estudios centrados en esta cuestión, como ha solicitado el CHMP (véase el anexo IV).

2.2 Riesgo cerebrovascular

Los estudios preclínicos no han aportado ninguna prueba en relación con este riesgo.

La mayoría de los acontecimientos cerebrovasculares ocurridos en los ensayos clínicos han consistido en migraña, y la tasa de incidencia ha sido mayor en el grupo tratado con metilfenidato que en el grupo placebo. No se han notificado acontecimientos relacionados con otros trastornos cerebrovasculares en niños durante los ensayos clínicos.

El TAC ha examinado los datos de notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización y ha concluido que los acontecimientos cerebrovasculares notificados espontáneamente correspondieron sobre todo a los términos siguientes: accidente cerebrovascular, ictus, infarto cerebral e isquemia cerebral, además de algunos casos de otros acontecimientos. Se han notificado también algunos casos, sin factores de confusión y sin antecedentes de trastornos cerebrovasculares, de infarto cerebral y oclusión de arterias cerebrales; oclusión cerebral derecha y episodio isquémico cerebral. Los datos presentados indican que esos acontecimientos ocurrieron con las dosis recomendadas.

Por último, a petición del CHMP, se modifican las secciones correspondientes de la información del producto para armonizar la información de seguridad sobre el riesgo cerebrovascular. El CHMP ha solicitado además que, en el futuro, se adopte un planteamiento coherente y estructurado para evaluar la información de seguridad contenida en los informes periódicos de seguridad (IPS) y los planes de gestión del riesgo. Asimismo, en cuanto estén disponibles se evaluarán los resultados de los estudios que se están realizando sobre esta cuestión, como ha solicitado el CHMP (véase el Anexo IV).

2.3 Riesgo psiquiátrico

Los acontecimientos adversos psiquiátricos de especial interés ocurridos con el metilfenidato durante los ensayos clínicos son agresividad, comportamiento violento, psicosis, manía, irritabilidad y pensamientos y comportamiento suicidas. Cuando se menciona, la información sobre la suspensión de la exposición al fármaco indica que el metilfenidato puede desempeñar una función causal en la aparición de trastornos psiquiátricos graves.

Los acontecimientos adversos psiquiátricos de interés descritos con más frecuencia en las notificaciones espontáneas han sido anomalías del comportamiento y del pensamiento, ira, hostilidad, agresividad, agitación, tics, irritabilidad, ansiedad, llanto, depresión, somnolencia, agravamiento del TDAH, hiperactividad psicomotora, trastorno emocional, nerviosismo, trastorno psicótico, cambios del estado de ánimo, pensamientos morbosos, trastorno obsesivo-compulsivo, cambio/trastorno de personalidad, intranquilidad, confusión, alucinaciones, letargo, paranoia y pensamiento y comportamiento suicidas.

El análisis de los datos preclínicos en las respuestas indica que el metilfenidato causa cambios de comportamiento en modelos animales, sobre todo hiperactividad y comportamiento estereotipado.

En la bibliografía se señala también que el metilfenidato puede agravar los trastornos psiquiátricos en pacientes con TDAH. Se ha tenido también en cuenta la dificultad para determinar los efectos del metilfenidato en la mayoría de los estudios debido a la coexistencia del TDAH y trastornos psiquiátricos.

Tras analizar todos los datos disponibles, se ha concluido que los términos más específicos de «concentración de la atención en un número limitado de estímulos» y «comportamientos repetitivos» reflejan los efectos observados con el metilfenidato y deben añadirse a los posibles efectos adversos citados en la información del producto. Por otra parte, en cuanto estén disponibles se darán a conocer los resultados del estudio que se está realizando sobre los pensamientos y el comportamiento suicidas y los TAC se han comprometido a investigar los resultados psiquiátricos en un futuro estudio a largo plazo.

2.4 Efectos en el crecimiento

Algunos datos de estudios preclínicos han señalado un efecto del metilfenidato en ciertos parámetros del crecimiento, la maduración sexual y las hormonas relacionadas, así como toxicidad para el desarrollo. Ahora bien, los resultados no son iguales en todos los estudios revisados.

Los estudios clínicos ya finalizados han obtenido diferentes conclusiones sobre los efectos del metilfenidato en el crecimiento y la maduración sexual. La bibliografía es contradictoria en lo que respecta a los efectos del metilfenidato en el crecimiento y la maduración sexual. Los estudios que se están realizando sobre el crecimiento y la maduración sexual deberían proporcionar datos válidos sobre estos posibles riesgos.

En líneas generales, puede concluirse que el mecanismo exacto responsable de los efectos del metilfenidato en el crecimiento sigue sin conocerse bien. La información del producto correspondiente a todos los medicamentos que contienen metilfenidato incluye advertencias relacionadas con este punto en la sección 4.4 del RCP. El texto difiere entre los diversos TAC, pero en la mayoría de los productos se incluye la recomendación de realizar una evaluación basal y vigilar el crecimiento.

El CHMP ha concluido por tanto que, para reducir al mínimo cualquier posible efecto en el crecimiento, deben mejorarse y armonizarse las advertencias, las recomendaciones sobre la vigilancia (frecuencia de los controles, método de medición) y las medidas necesarias en el RCP y el prospecto. Además, el CHMP ha solicitado que se realicen nuevos estudios sobre los efectos a largo plazo en el desarrollo. Los TAC se han comprometido a realizar esos estudios.

2.5 Leucemia

Los resultados recientes de un estudio de casos y controles indicaron un aumento del riesgo potencial de leucemia linfocítica con el metilfenidato, por lo que se pidió a los TAC que evaluaran más a fondo esta cuestión. Los TAC han presentado datos que apoyan la opinión de que no existen datos preclínicos ni clínicos que demuestren un riesgo carcinógeno significativo asociado al metilfenidato. El metilfenidato puede exhibir cierta actividad carcinógena no genotóxica en el hígado de ratón; sin embargo, los pocos análisis realizados en el ser humano no indican que esta actividad se reproduzca en personas expuestas a dosis terapéuticas.

La revisión retrospectiva de casos y controles de las historias de prescripción de más de 35.000 pacientes, publicada recientemente, no indica una asociación moderada o estrecha entre el uso de metilfenidato y el riesgo de cáncer en niños en ninguna de las 18 localizaciones del cáncer definidas. Este estudio es el único que ha planteado un posible riesgo de leucemia asociado al uso de metilfenidato, a pesar de las limitaciones de los hallazgos, reconocidas por los autores y los TAC. Un estudio citogénico que se está realizando actualmente podría proporcionar algunas respuestas cuando finalice. Los TAC darán a conocer los resultados de la evaluación cuando estén disponibles. El CHMP ha concluido que apoya las iniciativas actuales para evaluar más a fondo el riesgo de carcinogenia con metilfenidato.

2.6 Efectos del tratamiento prolongado

Se han presentado algunos datos preclínicos que sugieren diferencias en el efecto del tratamiento de corta y larga duración con metilfenidato en la expresión de los genes implicados en la plasticidad neuronal; diferencias en el efecto de la exposición de jóvenes y adultos a metilfenidato en la expresión de receptores de neurotransmisores centrales, y un efecto del tratamiento durante la adolescencia en la supervivencia de nuevas células cerebrales.

Aparte de la cuestión del crecimiento, no existen datos clínicos ni farmacoepidemiológicos suficientes sobre los efectos del tratamiento prolongado con metilfenidato en la UE, en relación con los riesgos cardiovasculares, cerebrovasculares y psiquiátricos, la carcinogenia y otros riesgos a largo plazo.

Es un hecho aceptado (a partir de una revisión bibliográfica) que no se han podido demostrar claramente la seguridad ni la eficacia a largo plazo del metilfenidato en estudios correctamente diseñados y realizados.

Los TAC se han comprometido a investigar la viabilidad de un estudio a largo plazo sobre el desarrollo infantil y a presentar un protocolo del estudio, como ha solicitado el CHMP.

2.7 Uso en indicaciones no autorizadas, abuso y uso recreativo

Los datos presentados han permitido identificar riesgos significativos de uso en indicaciones no autorizadas, abuso y uso recreativo. Una revisión de los datos acumulados indica que gran parte de los casos posteriores a la comercialización analizados han correspondido a usos en indicaciones no relacionadas con el TDAH. Algunas de esas indicaciones son enfermedades para las que el metilfenidato está desaconsejado o contraindicado.

No se recomienda administrar metilfenidato a pacientes que puedan presentar algunos síntomas de TDAH, pero en los que no se haya diagnosticado formalmente este trastorno. Por consiguiente, es necesario reforzar la información del producto y dar directrices a los profesionales sanitarios que recetan estos medicamentos sobre el uso correcto de los mismos. Los TAC se han comprometido a distribuir material educativo para orientar a los médicos responsables de la prescripción y a realizar estudios de utilización de los medicamentos en todos los Estados miembros de la UE para investigar el nivel de abuso, como ha solicitado el CHMP.

2.8 Embarazo y lactancia

El CHMP ha evaluado la seguridad del uso de los medicamentos que contienen metilfenidato durante el embarazo y la lactancia y el Grupo de Trabajo sobre Seguridad (SWP) abordó esta cuestión en diciembre de 2008. En general, no se observan indicios de teratogenia en animales. El RCP se ha modificado en consecuencia.

3. Discusión y conclusiones generales sobre la seguridad

En esta evaluación científica del metilfenidato se han analizado los datos de seguridad obtenidos en ensayos clínicos, estudios preclínicos, informes espontáneos y publicaciones científicas.

El objetivo principal era el riesgo cardiovascular del producto para los niños, pero también se evaluaron otros riesgos: riesgo cerebrovascular, efecto en el crecimiento y tratamiento prolongado, riesgo psiquiátrico y riesgo potencial de leucemia.

Tras las deliberaciones del CHMP, se concluyó que siguen necesitándose datos sobre el uso prolongado con relación al efecto potencial del metilfenidato en los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares. Se necesita también más información para evaluar el riesgo psiquiátrico, así como el efecto en el crecimiento y el desarrollo de los niños. Por lo tanto, se debe proporcionar información clara a los médicos responsables de la prescripción y al público en general, mejorando el texto de la información del producto. En la actualidad

se están realizando otros estudios clínicos sobre estas cuestiones, cuyos informes finales serán remitidos a las autoridades sanitarias. Además, los TAC se han comprometido a investigar el efecto a largo plazo en el desarrollo infantil. Los estudios que se están realizando sobre la maduración sexual proporcionarán nuevos datos sobre esta cuestión.

En cuanto a los pensamientos y el comportamiento suicidas, los TAC se han comprometido a aprovechar los conocimientos actuales y a realizar un metaanálisis de los resultados obtenidos en diferentes estudios clínicos.

Por otra parte, hacen falta medidas de reducción del riesgo para seguir identificando y evaluando posibles riesgos. Los TAC se han comprometido a adoptar dichas medidas.

Las conclusiones de esta evaluación han llevado al CHMP a proponer que se refuerce y se armonice la información del producto para los respectivos medicamentos mediante la inclusión de vigilancia del paciente antes y después del tratamiento, la actualización de las secciones del RCP relacionadas con las contraindicaciones y advertencias, la armonización de la información sobre reacciones adversas, la verificación de la posología y el uso y la actualización de la información sobre el uso durante el embarazo y la lactancia.

Los cambios propuestos en el RCP se han incorporado al prospecto. Se realizará una prueba de legibilidad para el usuario de la información del producto y se remitirán los resultados a las autoridades sanitarias.

Además, la armonización de la presentación de los IPS y los planes de gestión de riesgos presentados por los TAC asegurarán la evaluación simultánea de la información de seguridad en los Estados miembros por medio del PhVMP y la continuidad de la armonización.

4. Relación entre beneficio y riesgo

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen metilfenidato en el tratamiento del TDAH en niños de seis o más años de edad se considera favorable y recomendó el mantenimiento de la autorización de comercialización de conformidad con las modificaciones realizadas en el resumen de las características del producto y el prospecto (véase el anexo III) de los medicamentos que figuran en el anexo I.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el Comité ha examinado el arbitraje efectuado en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen metilfenidato iniciada por la Comisión Europea;
- que el Comité ha examinado todos los datos disponibles presentados sobre la seguridad de los medicamentos que contienen metilfenidato;
- que el Comité ha examinado la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen metilfenidato en el tratamiento del TDAH en niños de 6 o más años de edad y en adolescentes en la UE. Se ha evaluado la repercusión del riesgo de trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares y psiquiátricos en la relación entre beneficio y riesgo. Se han evaluado también el riesgo de carcinogenicidad, los efectos en el crecimiento y los efectos del tratamiento prolongado.
- que el CHMP ha concluido que la información del producto para todos los medicamentos que contienen metilfenidato debe incluir la misma información de seguridad y, por tanto, ha recomendado la armonización de las secciones correspondientes de los resúmenes de las características del producto y los prospectos. Asimismo, se deben armonizar los planes de gestión de riesgos de estos productos.

En consecuencia, el CPMP ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que figuran en el anexo I, con las modificaciones que se indican en el anexo III en los resúmenes de las características del producto y el prospecto.

ANEXO III

MODIFICACIONES DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad (TDAH)

Metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS-IV o las directrices de la ICD-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos.

Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educacionales y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse.

El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.

Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.

Screening Pre-tratamiento

Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa.

Control continuo

Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4).

- El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses;
- La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento;
- La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes debe controlarse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato.

Ajuste de dosis

Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible.

Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato.

La dosis máxima diaria de metilfenidato es [para completar a nivel nacional].

[El Titular de la Autorización de Comercialización debe describir la conversión de dosis (entre formulaciones) y los pasos para el ajuste de dosis que son relevantes para la formulación y concentración de su medicamento que contiene metilfenidato, en cada Ficha Técnica de metilfenidato en la UE]

Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes

La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración.

Adultos

El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Niños menores de 6 años

Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a alguno de los excipientes
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una crisis hipertensiva (ver sección 4.5.)
- Hipertiroidismo o Tirotoxicosis
- Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/ trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/ borderline
- Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado)

- Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)
- Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños.

Uso a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescents

La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia.

El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco.

Uso en adultos

El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Uso en niños menores de 6 años

Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Estado cardiovascular

Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos, y deben someterse a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardíaca especializada inmediata.

El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión

arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, pero, por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas. **Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato.

Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses.

La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, **a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco pediátrico (ver sección 4.3)**

Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves

Se ha notificado muerte súbita en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Mal uso y acontecimientos Cardiovasculares

El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves.

Trastornos cerebrovasculares

Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato.

La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria.

El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral

Trastornos psiquiátricos

La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamento estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente.

El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se deben controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.

Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes

En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento.

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniacos

La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/ táctiles/auditivas y delirios) o maniacos en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales. Si aparecen síntomas maniacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

Comportamiento agresivo u hostil

El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento.

Tendencia suicida

Los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médicos. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato.

Tics

Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette. Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. **El control debe hacerse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

Ansiedad, agitación o tensión

El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe **controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.**

Formas de trastorno bipolar

Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba “Trastornos Psiquiátricos” y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.**

Crecimiento

Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños.

Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales.

Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera.

Convulsiones

Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato debe suspenderse.

Abuso, mal uso y tráfico

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato.

Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico.

El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral.

Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de opositorista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa.

Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes.

Retirada

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo.

Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave.

Fatiga

El metilfenidato no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales.

Excipientes: Intolerancia a galactosa/sacarosa [para completar a nivel nacional]

Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Elección de la formulación de metilfenidato

La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto.

Dopaje

Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoensayo.

Insuficiencia renal o hepática

Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos hematológicos

La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de Leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Potencial para causar obstrucción gastrointestinal[para completar a nivel nacional]

Debido a que el comprimido de {Nombre Inventado} es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debe administrarse habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para tragar los comprimidos. Se han notificado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de fármacos en formulaciones indeformables de liberación prolongada.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, {Nombre Inventado} sólo debe utilizarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de {Nombre Inventado} entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción farmacocinética

Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros d- y l- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato.

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antihipertensivos

Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión.

Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea

Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4).

Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva.

Uso con alcohol

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los fármacos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

Uso con anestésicos halogenados

Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debería usarse en el día de la cirugía.

Uso con agonistas alfa₂ de acción central (por ejemplo clonidina)

Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita con el uso concomitante con clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa₂ de acción central.

Uso con fármacos dopaminérgicos

Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos relativos a la utilización de metilfenidato en mujeres embarazadas.

Se han notificado casos de toxicidad cardiorespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas.

Los estudios en animales sólo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3).

No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo.

Lactancia

Se ha encontrado metilfenidato en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato.

Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/ abstenerse del tratamiento con metilfenidato.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y notificaciones espontáneas post-comercialización de {Nombre Inventado} y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreto de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de {Nombre Inventado} y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos.

Estimación de frecuencias:

muy frecuente ($\geq 1/10$)

frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

muy rara ($< 1/10000$)

desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica	Pancitopenia,

Transtornos del Sistema Inmunológico			Hipersensibilidad y reacciones tales como angioedema, Reacciones anafilácticas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*		Anorexia Disminución del apetito reducción moderada del aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
Trastornos psiquiátricos*	Insomnio, Nerviosismo	Anorexia, Labilidad Emocional, Agresión*, Agitación*, Ansiedad*, Depresión*, Irritabilidad, Comportamiento anormal,	Trastornos psicóticos*, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles, enfado, ideación suicida*, Cambios de humor, Humor alterado, Intranquilidad, Tristeza, Tics*, empeoramiento de tics pre-existentes del síndrome de Tourette*, Hipervigilancia, Trastornos del sueño	Manía*, Desorientación, trastornos de la libido	Intento de suicidio(incluyendo suicidio consumado)*, humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	Delirios*, Trastornos del pensamiento*, Estado de confusión. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia	Sedación, Temblor,		Convulsiones, movimientos coreoateroides, déficit neurológico isquémico	Trastornos cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales,

					reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos , así que el papel de metilfenidato no está claro.)	accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsiones del Gran Mal*, Migraña
Trastornos de la visión			Diplopía, Visión borrosa	Dificultades de acomodación visual, Midriasis, Alteración visual,		
Trastornos cardíacos*		Arritmia, Taquicardia Palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardíaca, Infarto de miocardio,	Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístole ventricular, Extrasístole
Trastornos vasculares*		Hipertensión			Arteritis cerebral y/o oclusión, sensación de frío, Fenómeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios , torácicos y del mediastino		Tos Dolor faringolaringeal	Disnea			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Diarrea, Nausea, Malestar gástrico y Vómito [para completar a	Estreñimiento			

		nivel nacional]- “éstos generalmente aparecen al principio del tratamiento y se pueden aliviar comiendo algo”. Boca seca.				
Trastornos hepatobiliar es			Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo coma hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, Prurito, Erupción, Urticaria	Angioedema, Enfermedad bullar, Trastornos exfoliativos	Hiperhidrosi s, Erupción macular, Eritema	Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente	
Trastornos músculoesq ueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Artralgia,	Mialgia Tensión muscular		Calambres musculares	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria			
Trastornos del sistema reproductor y del pecho				Ginecomasti a		
Trastornos generales y en el lugar de la administraci ón		Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*	Dolor de pecho, Fatiga		Muerte cardiaca súbita*	Malestar torácico, Hiperpirexia

Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, Disminución de peso*	Murmullo cardíaco*, Aumento de las enzimas hepáticas		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal	
-------------------------------	--	--	--	--	--	--

*Ver sección 4.4

4.9. Sobredosis

La liberación prolongada de metilfenidato de esta formulación se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis.

Signos y síntomas

La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpaticomimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato.

El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas.

Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes del realizar el lavado gástrico.

Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura.

No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de metilfenidato.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad *in vivo* en ratas y ratones, se observó un aumento de tumores hepáticos malignos sólo en ratones machos. No se conoce la trascendencia de estos hallazgos en humanos.

El metilfenidato no afectó al rendimiento reproductor ni a la fertilidad en múltiplos bajos de la dosis terapéutica.

Embarazo- Desarrollo embrional/fetal

Metilfenidato no se considera teratogénico en ratas y conejos. Dosis del medicamento que mostraron efectos tóxicos en ratas preñadas, produjeron toxicidad fetal (es decir, pérdida total de las camadas).

PROSPECTO

...[]...

1. QUÉ ES METILFENIDATO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

...[]...

El metilfenidato se utiliza para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en adolescentes y niños de 6 años de edad y mayores cuando otras medidas no farmacéuticas han resultado insuficientes por sí solas.

El metilfenidato debe utilizarse junto con otras formas de tratamiento, como parte de un programa terapéutico integral. Estos tipos de programas combinan normalmente medidas psicológicas, educativas y sociales, así como farmacoterapia, y su objetivo es estabilizar a los niños con TDAH y con síntomas que pueden comprender antecedentes crónicos de disminución del tiempo de atención, distraibilidad, inestabilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada o intensa, signos neurológicos leves y anomalías en el electroencefalograma (EEG). En ocasiones hay alteración del aprendizaje. El diagnóstico no puede basarse únicamente en la presencia de uno o varios síntomas. Un diagnóstico adecuado requiere el uso de recursos médicos y psicológicos, educativos y sociales especializados.

El tratamiento con metilfenidato únicamente debe ser instaurado por un especialista en trastornos del comportamiento de la infancia o la adolescencia y ha de emplearse bajo su supervisión

El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el medicamento deberá basarse en una evaluación muy minuciosa de la intensidad y el carácter crónico de los síntomas del niño en relación con su edad. El metilfenidato siempre debe utilizarse de este modo, de conformidad con la indicación autorizada y con las directrices sobre prescripción y diagnóstico.

...[]...

2. Antes de tomar metilfenidato

...[]...

No tome metilfenidato si usted o su hijo

- son alérgicos (hipersensibles) al metilfenidato o a cualquiera de los demás componentes del metilfenidato.
- tienen glaucoma (presión ocular elevada)
- tienen feocromocitoma (un tumor de las glándulas suprarrenales)
- están tomando medicamentos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) para la depresión o han tomado IMAO en los últimos 14 días
- tienen problemas tiroideos
- sufren anorexia nerviosa o algún trastorno anoréxico
- sufren depresión, trastornos del estado de ánimo o manía, o tienen pensamientos suicidas
- padecen síntomas psicóticos o esquizofrenia o trastorno de personalidad psicópata/límite
- tienen diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) episódico (de tipo I) y grave
- tienen problemas de corazón, como antecedentes de infarto de miocardio, irregularidad de los latidos cardiacos, dolor y molestias en el pecho, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca o problemas importantes con la estructura o la función del corazón que estaban presentes al nacer
- presentan una presión arterial muy alta o un estrechamiento de los vasos sanguíneos, que posiblemente provoca dolor en los brazos y las piernas
- han experimentado un trastorno cerebrovascular, como ictus, aneurisma cerebral o anomalías vasculares, incluida la vasculitis cerebral

El metilfenidato no está aprobado para los adultos con TDAH.

El metilfenidato no debe administrarse a niños menores de 6 años de edad ni a pacientes ancianos, ya que no se han demostrado la seguridad ni los efectos beneficiosos del medicamento en estos grupos de edad.

Tenga especial cuidado con metilfenidato y consulte al médico si

- Le han dicho que tome estos comprimidos durante más de 12 meses (ver sección 3, más adelante, sobre el uso a largo plazo)
- Está entrando en la pubertad (adolescencia)
- Va a dejar de tomar metilfenidato, ya que su médico podrá querer controlar a su hijo para evaluar su depresión
- padece una enfermedad cardiaca u otro problema de corazón grave
- ha tenido crisis (convulsiones, epilepsia) o alteraciones en el EEG (electroencefalograma, un estudio del cerebro)
- tiene la presión arterial alta
- sufre problemas de hígado o riñón
- usted o su hijo presentan trastornos psiquiátricos
- presenta tics de movimiento o verbales (contracciones repetidas y difíciles de controlar de alguna parte del cuerpo o sonidos y palabras repetidos)
- ve, oye o siente cosas que no existen (alucinaciones)
- cree cosas que no son reales (delirios)
- se siente extrañamente desconfiado (paranoia)
- experimenta cambios del estado de ánimo, como pensamientos rápidos o impulsivos seguidos de sentimientos de irritabilidad o retraimiento emocional y social
- tiene pensamientos suicidas o comete actos suicidas
- se siente deprimido o culpable
- se siente agitado, ansioso o tenso
- experimenta un comportamiento agresivo u hostil por primera vez o que empeora

Antes de empezar el tratamiento, indique al médico si usted o su hijo presenta alguno de los trastornos o síntomas citados anteriormente.

Cerciórese de que su médico hace todo lo siguiente antes de empezar el tratamiento con metilfenidato:

Para poder decidir si el metilfenidato es el medicamento idóneo para usted o para su hijo, su médico hablará con usted de estos aspectos:

- los medicamentos que estén tomando usted o su hijo
- otras enfermedades (por ejemplo, cardíacas) que puedan sufrir usted, su hijo o sus familiares.
- si se han producido casos de muerte súbita inexplicada en su familia.
- cómo se encuentra usted o su hijo; p. ej., se siente impulsivo, tiene pensamientos extraños o ha tenido sentimientos de este tipo en el pasado.
- los posibles problemas de salud mental, psiquiátricos o de comportamiento que tengan usted o su hijo u otros familiares, o que hayan tenido en el pasado. Su médico le explicará concretamente si usted o su hijo corren el riesgo de sufrir un trastorno bipolar (afectivo), que requerirá una evaluación de los antecedentes psiquiátricos, incluidos los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.
- determinar la talla, el peso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial (de usted o de su hijo) y anotar los resultados en una tabla
- si ha habido casos de tics en su familia

Es importante que facilite toda la información para que su médico pueda decidir si el metilfenidato es el medicamento idóneo para usted o para su hijo. Es posible que su médico piense que usted o su hijo necesitan otras pruebas médicas antes de empezar a tomar este medicamento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si usted o su hijo están tomando otros medicamentos, el metilfenidato podría afectar al mecanismo de acción de dichos medicamentos o causar efectos secundarios. Si usted o su hijo están tomando alguno de los medicamentos siguientes, consulte al médico antes de tomar metilfenidato.

- Inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) irreversibles y no selectivos (usados para tratar la depresión)
- Vasopresores (medicamentos que pueden elevar la presión arterial)
- Medicamentos empleados para reducir la presión arterial, por ejemplo, clonidina, guanetidina, verapamilo, propranolol, etc.
- Algunos remedios contra la tos y el resfriado cuyos componentes pueden afectar a la presión arterial, por lo que es importante que consulte a su farmacéutico cuando vaya a comprar un producto de este tipo
- Medicamentos para la depresión, como amitriptilina, imipramina y fluoxetina, paroxetina
- Medicamentos para la epilepsia (anticonvulsivantes) (p. ej., fenobarbital, fenitoína, pirimidona, etc.)
- Medicamentos que impiden la formación de coágulos de sangre (anticoagulantes, p. ej., warfarina)
- Medicamentos dopaminérgicos, como los antipsicóticos

Si va a someterse a una operación en la que se utilice un anestésico halogenado (un determinado tipo de anestésico), usted o su hijo no deberán tomar metilfenidato el día de la operación, pues existe el riesgo de que se produzca un aumento brusco de la presión arterial durante la intervención.

Análisis de drogas

Este medicamento puede dar resultados positivos en los análisis de drogas.

Si no está seguro de si alguno de los medicamentos que usted o su hijo están tomando figuran en la lista anterior, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar metilfenidato.

{El siguiente texto se incluirá en el prospecto de las formulaciones de liberación no modificada de metilfenidato:}

«Toma de metilfenidato con los alimentos y bebidas

La toma de metilfenidato con alimentos puede ayudar a aliviar el dolor de estómago, las náuseas o los vómitos.»

Toma de metilfenidato con alcohol

Ni usted ni su hijo deben beber alcohol mientras toman este medicamento, ya que el alcohol podría agravar sus efectos secundarios. Recuerde que algunos alimentos y medicamentos contienen alcohol.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar metilfenidato si usted o su hija:

- son sexualmente activas. Su médico le hablará de los anticonceptivos.
- está embarazada o cree que puede estarlo. Su médico decidirá si usted o su hija deben usar metilfenidato.
- está dando el pecho o tiene previsto dar el pecho. Se dispone de algunos datos que indican que el metilfenidato pasa a la leche humana. Por tanto, su médico decidirá si usted o su hija deben dar de mamar mientras usan metilfenidato.

Conducción o uso de máquinas

Pueden producirse mareos, somnolencia y alteraciones visuales durante el tratamiento con metilfenidato. Si aparecen estos efectos secundarios, puede ser peligroso realizar actividades comprometidas (como conducir, manejar máquinas, montar en bicicleta o trepar a los árboles) hasta estar seguro de que usted o su hijo no están afectados.

Información importante sobre algunos de los componentes de metilfenidato

{Este apartado se rellenará en cada país, según proceda}

...[]...

3. CÓMO <TOMAR> <USAR> metilfenidato

...[]...

Antes de empezar con el tratamiento, cada vez que se cambie la dosis y, después, como mínimo cada 6 meses o en cada visita, su médico le hará diversas pruebas para asegurarse de que el metilfenidato sigue siendo aceptablemente seguro y beneficioso. Algunas de esas pruebas son:

- Medición de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca y registro de los resultados en una tabla cada vez que se cambie la dosis y, después, como mínimo cada seis meses o en cada visita.
- Medición de la estatura, el peso y el apetito y registro de los resultados en una tabla cada vez que se cambie la dosis y, después, como mínimo cada seis meses o en cada visita.
- Evaluación de los síntomas psiquiátricos, cada vez que se cambie la dosis y, después, como mínimo cada seis meses o en cada visita.

Ajuste de la dosis

Es necesario ajustar cuidadosamente la dosis al comienzo del tratamiento con metilfenidato. El ajuste debe comenzar con la dosis más baja posible.

<Siga exactamente las instrucciones de administración de metilfenidato indicadas por su médico. Consulte a su <médico> <o> <farmacéutico> si tiene dudas.> <La dosis normal es...>

Si usted o su hijo no se sienten mejor con este medicamento, quizá su médico decida que necesitan un tratamiento diferente. Informe a su médico si el estado de su hijo no mejora después de un mes de tratamiento con metilfenidato.

Tratamiento a largo plazo

El tratamiento con metilfenidato no es necesariamente indefinido. Si la administración de metilfenidato dura más de un año, su médico deberá suspender su tratamiento con metilfenidato brevemente una vez al año para comprobar si sigue necesitando el medicamento. Es posible que usted o su hijo sigan notando efectos beneficiosos cuando dejen de tomar metilfenidato de forma temporal o permanente. Puede suceder durante las vacaciones escolares.

Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo (es decir, más de 12 meses) deben acudir a controles periódicos, sobre todo, del estado cardiovascular, el crecimiento, el apetito y la aparición de síntomas psiquiátricos nuevos o el empeoramiento de los existentes.

Abuso

Será necesario vigilar a su hijo dado el riesgo de uso indebido y abuso de metilfenidato. El abuso prolongado de metilfenidato puede ocasionar tolerancia notable, dependencia psicológica, anomalías de comportamiento y episodios psicóticos. Este medicamento es sólo para usted o para su hijo. Sólo puede recetarlo un médico y, por tanto, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.

Si <toma> <usa> más metilfenidato del que debiera

Si usted o su hijo toman demasiados comprimidos, llame inmediatamente al médico o al servicio de urgencias del hospital más cercano y dígales cuántos comprimidos se han tomado.

Los signos de sobredosis son: vómitos, agitación, temblores, aumento de los movimientos no controlados, contracciones musculares, ataques (a veces seguidos de coma), sensación de felicidad extrema, confusión (confusión intensa), alucinaciones (ver, sentir u oír cosas que no son reales), sudor, rubor, dolor de cabeza, fiebre alta, cambios de los latidos cardiacos (lentos, rápidos o irregulares), presión arterial alta, pupilas dilatadas y sequedad de nariz y boca.

Si olvidó <tomar> <usar> metilfenidato

<Usted o su hijo deberán tomar la siguientes dosis a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.>

Si interrumpe el tratamiento con metilfenidato

Los comprimidos no deben dejar de tomarse de forma repentina. Deberá seguir al pie de la letra las recomendaciones de su médico. Es necesario hacer una supervisión minuciosa durante la retirada, ya que podría desenmascarse una depresión o una hiperactividad crónica.

<Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.>

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, el metilfenidato puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Las probabilidades de sufrir un efecto secundario son las siguientes:

Muy frecuentes (más de una persona de cada diez)

Frecuentes (más de una persona de cada 100 y menos de una persona de cada 10)

Poco frecuentes (más de una persona de cada 1.000 y menos de una persona de cada 100)

Raras (más de una persona de cada 10.000 y menos de una persona de cada 1.000)

Muy raras (menos de una persona de cada 10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios más frecuentes son nerviosismo, somnolencia y dolor de cabeza.

Algunos efectos secundarios podrían ser **graves**. Si sufre o le preocupa alguno de los efectos secundarios citados a continuación, **informe a su médico o farmacéutico**.

- cambios notables del estado de ánimo o la personalidad
- manía
- trastornos psicóticos, como alucinaciones visuales, táctiles o auditivas o delirios
- palpitaciones, desmayo inexplicado, dolor de tórax, dificultad respiratoria (a veces son signos de una enfermedad cardíaca)
- parálisis o afectación del movimiento y la visión, dificultades para hablar (podrían ser síntomas de vasculitis cerebral).

Efectos en el crecimiento y la madurez

Cuando se usa durante periodos prolongados, el metilfenidato puede reducir la velocidad de crecimiento (aumento de peso o de estatura) en algunos niños. Por consiguiente, su médico observará detenidamente la estatura y el peso de su hijo y cómo se está alimentando. Si usted o su hijo no están creciendo o no están ganando peso de la forma esperada, es posible que se suspenda el tratamiento con metilfenidato durante algún tiempo.

Otros efectos secundarios son:

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Frecuencia no conocida: pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad como edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, hinchazón auricular, trastornos vesiculares, trastornos exfoliativos, urticaria, prurito, exantemas y erupciones

Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: anorexia, disminución del apetito, reducción moderada del aumento de peso y talla durante el uso prolongado en la infancia*

Trastornos psiquiátricos*

Muy frecuentes: insomnio, nerviosismo

Frecuentes: anorexia, inestabilidad afectiva, agresividad*, agitación*, ansiedad*, depresión*, irritabilidad, anomalías del comportamiento

Poco frecuentes: trastornos psicóticos*, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, ira, ideación suicida*, alteración del estado de ánimo, cambios del estado de ánimo, inquietud, llanto, tics*, empeoramiento de los tics preexistentes o síndrome de Tourette*, hipervigilancia, trastorno del sueño

Raros: manía*, desorientación, trastornos de la libido

Muy raros: tentativa de suicidio (incluido el suicidio consumado)*, depresión transitoria del estado de ánimo*, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, concentración de la atención en pocos estímulos.

Frecuencia no conocida: delirios*, trastornos del pensamiento*, estado de confusión

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos, discinesia, hiperactividad psicomotriz, somnolencia

Poco frecuentes: sedación, temblor

Muy raros: convulsiones, movimientos coreoatetoides, déficit neurológico isquémico reversible

Síndrome maligno por neurolepticos (SMN; los informes estaban muy mal documentados y, en la mayoría de los casos, los pacientes recibían además otros medicamentos, por lo que no está claro el papel del metilfenidato).

Frecuencia no conocida: trastornos cerebrovasculares* (como vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral) convulsiones tónico-clónicas generalizadas*, migraña

Trastornos oculares

Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa

Raros: dificultades en la acomodación visual, midriasis, trastornos visuales

Trastornos cardíacos*

Frecuentes: arritmia, taquicardia, palpitaciones

Poco frecuentes: dolor torácico

Raros: angina de pecho

Muy raros: parada cardíaca, infarto de miocardio

Frecuencia no conocida: taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístoles ventriculares, extrasístoles

Trastornos vasculares*

Frecuentes: hipertensión

Poco frecuentes:

Muy raros: arteritis y/o oclusión cerebrales, frialdad periférica, fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, dolor faringolaríngeo

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, molestias estomacales y vómitos {El siguiente texto se incluirá en el prospecto de las formulaciones de liberación no modificada de metilfenidato:} «suelen producirse al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse tomando el medicamento con algún alimento», sequedad de boca.

Poco frecuentes: estreñimiento

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: elevaciones de las enzimas hepáticas

Muy raros: anomalías de la función hepática, incluido coma hepático

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: alopecia, prurito, erupción, urticaria

Poco frecuentes: edema angioneurótico, trastornos vesiculares, trastornos exfoliativos

Raros: hiperhidrosis, erupción macular, eritema

Muy raros: eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa fija

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia

Poco frecuentes: mialgia, contracciones musculares

Muy raros: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en la infancia*

Poco frecuentes: dolor torácico, cansancio

Muy raros: muerte súbita de origen cardíaco*

Frecuencia no conocida: molestias torácicas, hiperpirexia

Exploraciones complementarias

Frecuentes: cambios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (normalmente, aumentos)*, pérdida de peso*

Poco frecuentes: soplo cardíaco*, elevación de las enzimas hepáticas

Muy raros: aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina sanguínea, descenso del recuento plaquetario, anomalías del recuento de leucocitos

Si considera que alguno de los efectos secundarios que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

...[]...

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas en su caso por el Estado miembro de referencia, deben asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) cumplan las siguientes condiciones:

Información del producto

Prospecto

Los TAC deben armonizar el texto pertinente del prospecto para reflejar los cambios propuestos en el resumen de las características del producto (RCP). Se revisará el texto del prospecto aprobado por el CHMP para que resulte más fácil de leer para los pacientes y seguidamente se efectuarán pruebas con usuarios.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Estudio diseñado para:

- 1) evaluar la relación entre el uso de medicamentos para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el riesgo de enfermedad cardiovascular grave en niños y jóvenes de 2 a 24 años de edad;
- 2) evaluar la relación entre el uso de medicamentos para el TDAH y el riesgo de enfermedad cardiovascular grave en adultos de 25 a 64 años de edad;
- 3) realizar otros análisis de interés para los responsables de la toma de decisiones, como médicos, gestores de programas estatales de Medicaid y padres/pacientes.

Los TAC evaluarán el informe final del estudio cuando se publique y actualizarán el plan de gestión de riesgos (PGR) común y, cuando proceda, el RCP/prospecto común, para reflejar los resultados de este estudio.

Citogenia

Estudio 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*” (Estudio abierto y controlado con tratamiento conductual para evaluar los efectos del metilfenidato de liberación prolongada (Ritalin LA) en la frecuencia de anomalías citogénicas en niños de 6 a 12 años de edad con trastorno por déficit de atención con hiperactividad). Se actualizarán el PGR común y, cuando proceda, el RCP/prospecto común, para reflejar los resultados de este estudio.

Estudio NCT 00341029 “*Measurement of Cytogenetic Endpoints in Lymphocytes of Children Diagnosed With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Treated With Methylphenidate or Adderall*” (Medición de resultados citogénicos en linfocitos de niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y tratados con metilfenidato o Adderall), realizado por el *National Institute of Environmental Health Sciences* de los Estados Unidos en colaboración con la FDA. Los TAC evaluarán el informe final del estudio cuando se publique y actualizarán el PGR y, cuando proceda, el RCP/prospecto, para reflejar los resultados de este estudio.

Crecimiento, desarrollo y maduración sexual

Estudio MTA. “*Effects of stimulant medication on growth in the MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD)*” (Efectos de la medicación estimulante sobre el crecimiento en el MTA (estudio del tratamiento multimodal del TDAH)), realizado por el *MTA Cooperative Group*. Los TAC evaluarán el informe final del

estudio cuando se publique y actualizarán el PGR y, cuando proceda, el RCP/prospecto, para reflejar los resultados de este estudio.

Estudio de la maduración sexual: estudio prospectivo, abierto, a largo plazo, de 2 años de duración propuesto por el investigador, realizado en los Estados Unidos en 150 adolescentes (12-17 años) con TDAH para determinar si el tratamiento con metilfenidato puede prevenir el hábito de fumar en esta población. Aunque el estudio se centra en la prevención del hábito de fumar, se realizarán cada 6 meses exploraciones basadas en los estadios de Tanner durante los dos años de seguimiento y se vigilará el desarrollo puberal de todos los sujetos para demostrar si el metilfenidato afecta al crecimiento y desarrollo de los adolescentes en comparación con la norma en la población. Los TAC darán a conocer el informe final del estudio cuando se publique y actualizarán el PGR común y, cuando proceda, el RCP/prospecto común, para reflejar los resultados de este estudio.

Efectos psiquiátricos

Los TAC investigarán la viabilidad de realizar un metaanálisis del riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas asociado al uso de metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH, basándose en los datos de estudios clínicos del metilfenidato que están actualmente a disposición de los TAC.

Si se considera factible un análisis basado en los datos actualmente disponibles, los TAC proporcionarán los recursos necesarios para realizar dicho análisis y actualizarán el PGR para reflejar sus resultados.

Efectos del uso prolongado

Los TAC se han comprometido a realizar una evaluación detallada de la viabilidad de un estudio de la seguridad a largo plazo que sea científicamente válido, esté correctamente diseñado y tenga la potencia estadística suficiente para examinar criterios de valoración específicos para los resultados siguientes:

- i) resultados cognitivos adversos
- ii) resultados psiquiátricos adversos (como cambios del estado de ánimo, hostilidad y trastornos psicóticos)

Los TAC considerarán la inclusión de datos obtenidos mayoritariamente en la UE, y la evaluación de la viabilidad aportará también observaciones sobre las fuentes extracomunitarias de datos que podrían usarse como alternativa. Si la evaluación de la viabilidad demuestra que es factible realizar un estudio científicamente válido, correctamente diseñado y con la potencia estadística suficiente, los TAC se comprometen a proporcionar un protocolo detallado. Se considerará la duración del seguimiento propuesta, que es de un mínimo de 5 años en cada paciente. Durante ese seguimiento de 5 años, se prestará especial atención a la evaluación de los efectos de una exposición acumulada durante 18 meses como mínimo. Al no tratarse de un estudio de intervención, los TAC no tendrán control sobre las prácticas reales de prescripción. La edad propuesta para la inclusión de pacientes será la menor posible en función de las restricciones de edad recogidas en el prospecto (niños de 6 o más años de edad). El diseño óptimo sería un estudio prospectivo de cohortes. Los TAC están de acuerdo en evaluar grupos comparativos adecuados.

Estudios de utilización de medicamentos, incluida la evaluación del uso para indicaciones no autorizadas y del abuso

Los TAC se comprometen a proporcionar todos los datos retrospectivos obtenidos con una periodicidad anual en los próximos cinco años en todos los Estados miembros donde se comercialice el metilfenidato, de forma que puedan evaluarse los cambios observados en su consumo con el tiempo. En la medida de lo posible, se utilizarán medidas del consumo, incluidas variables como información sobre cantidad total utilizada, edad del paciente, sexo, dosis para esa indicación, duración del tratamiento, continuidad del tratamiento, enfermedades concomitantes, medicación concomitante, datos sobre patrones de uso y especialidad del médico. Este compromiso se revisará al cabo de 5 años.

En los Estados miembros que están cubiertos por la base de datos IMS, los TAC evaluarán también el uso de metilfenidato para otras indicaciones no autorizadas. Los TAC considerarán además otros métodos alternativos para analizar el consumo (cuando sea posible) y el uso en indicaciones no autorizadas en los Estados miembros que no están actualmente cubiertos por bases de datos multinacionales (a escala de la UE), como IMS.

Herramientas educativas

Los TAC crearán herramientas plenamente armonizadas para la reducción del riesgo que contendrán toda la información importante de la sección Datos clínicos del RCP común:

- Guía de prescripción para los médicos
- Listas de verificación de las actuaciones previas a la prescripción del medicamento y la vigilancia continuada dirigidas a los médicos responsables de la prescripción y, en la medida de lo posible, a los cuidadores.

Informes periódicos de seguridad

Los TAC armonizarán el calendario de presentación de IPS para los medicamentos que contienen metilfenidato y presentarán un IPS anual de sus respectivos productos durante los próximos 3 años, tras lo cual se examinará la frecuencia de dichos informes. La sincronización de la presentación de IPS facilitará una evaluación común y una respuesta armonizada de las autoridades nacionales competentes sobre las actualizaciones del RCP/prospecto y el PGR.

Plan de gestión de riesgos

Los TAC incluirán en las especificaciones comunes de seguridad la tabla común final de riesgos identificados y potenciales en respuesta a la solicitud del CHMP.

Los TAC deben evaluar de forma continuada en el PGR los riesgos recién conocidos o potenciales, así como cualquier información nueva e importante sobre riesgos ya conocidos o potenciales.