

## **LIITE I**

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA VAHVUUDESTA,  
ANTOREITISTÄ, JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

**METYYLIFENIDAATTIA sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat**

| <b>Jäsenvaltio<br/>(EU/ETA)</b> | <b>Myyntiluvan haltija</b>                                                  | <b>Kauppanimi</b>                                                          | <b>Vahvuus</b> | <b>Lääkemuoto</b>  | <b>Antoreitti</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| AT – Itävalta                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 18 mg Retardtabletten                                             | 18 mg          | depottabletti      | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 36 mg Retardtabletten                                             | 36 mg          | depottabletti      | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 54 mg Retardtabletten                                             | 54 mg          | depottabletti      | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 27 mg Retardtabletten                                             | 27 mg          | depottabletti      | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 10 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 20 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 30 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 10 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 10 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 20 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 20 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 30 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 30 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |
| AT – Itävalta                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 40 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 40 mg          | depotkapseli, kova | suun kautta       |

|               |                                                                                                                  |                             |       |                    |             |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|--------------------|-------------|
| AT – Itävalta | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                      | Medikinet 5 mg - Tabletten  | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                      | Medikinet 10 mg - Tabletten | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                      | Medikinet 20 mg - Tabletten | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Novartis Pharma GmbH Brunner<br>Straße 59 A-1235 Wien                                                            | Ritalin LA 20 mg - Kapseln  | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| AT – Itävalta | Novartis Pharma GmbH Brunner<br>Straße 59 A-1235 Wien                                                            | Ritalin LA 30 mg - Kapseln  | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| AT – Itävalta | Novartis Pharma GmbH Brunner<br>Straße 59 A-1235 Wien                                                            | Ritalin LA 40 mg - Kapseln  | 40 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| AT – Itävalta | Novartis Pharma GmbH Brunner<br>Straße 59 A-1235 Wien                                                            | Ritalin 10 mg - Tabletten   | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Laboratorios Rubio SA C/Industria<br>29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 5 mg -Tabletten     | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Laboratorios Rubio SA C/Industria<br>29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 10 mg -Tabletten    | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| AT – Itävalta | Laboratorios Rubio SA C/Industria<br>29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 20 mg -Tabletten    | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| BE – Belgia   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM                                                         | CONCERTA 18 MG              | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| BE – Belgia   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM                                                         | CONCERTA 36 MG              | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |

|               |                                                                     |                                    |       |                    |             |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| BE – Belgia   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 54 MG                     | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| BE – Belgia   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 27 MG                     | 27 mg | depottabletti      | suun kautta |
| BE – Belgia   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE                           | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| BE – Belgia   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>20 MG | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| BE – Belgia   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>30 MG | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| BE – Belgia   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>40 MG | 40 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| BG – Bulgaria | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| BG – Bulgaria | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| BG – Bulgaria | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |

|                          |                                                                                              |                |       |               |             |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|---------------|-------------|
| CY – Kypros              | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| CY – Kypros              | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| CY – Kypros              | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| CS – Tšekin<br>tasavalta | Novartis s.r.o.<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3, Czech Republic | RITALIN        | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| CS – Tšekin<br>tasavalta | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic   | CONCERTA 18 mg | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| CS – Tšekin<br>tasavalta | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic   | CONCERTA 36 mg | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| CS – Tšekin<br>tasavalta | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic   | CONCERTA 54 mg | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| DK – Tanska              | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| DK – Tanska              | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 36 mg | depottabletti | suun kautta |

|             |                                                                            |               |                      |                     |             |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|-------------|
| DK – Tanska | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark        | CONCERTA      | 54 mg                | depottabletti       | suun kautta |
| DK – Tanska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 5 mg                 | tabletti            | suun kautta |
| DK – Tanska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 10 mg                | tabletti            | suun kautta |
| DK – Tanska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 20 mg                | tabletti            | suun kautta |
| DK – Tanska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym Depot | 10, 20, 30<br>mg     | depotkapseli, kova  | suun kautta |
| DA          | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet     | 5, 10, 20<br>mg      | tabletti            | suun kautta |
| DA          | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet CR  | 10, 20,<br>30, 40 mg | kova kapseli, depot | suun kautta |
| DA          | Sandoz A/S<br>C.F. Tietgens<br>Boulevard 40<br>5220 Odense SØ<br>Denmark   | Motiron       | 5, 10, 20<br>mg      | tabletti            | suun kautta |

|              |                                                                                                          |                                                        |                  |                     |             |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------|
| DA           | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin                                                | 10 mg            | tabletti            | suun kautta |
| DA           | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin Uno                                            | 20, 30, 40<br>mg | kova kapseli, depot | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 10 mg comprimidos                              | 10 mg            | tabletti            | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 20 mg comprimidos                              | 20 mg            | tabletti            | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 5 mg comprimidos                               | 5 mg             | tabletti            | suun kautta |
| ES – Espanja | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 27 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 27 mg            | depottabletti       | suun kautta |
| ES – Espanja | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 36 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 36 mg            | depottabletti       | suun kautta |

|              |                                                                                                     |                                                        |       |               |             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|---------------|-------------|
| ES – Espanja | JANSSEN CILAG, SA Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7 Madrid<br>28042                               | CONCERTA 54 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| ES – Espanja | JANSEN CILANG, SA Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7 Madrid<br>28042                               | CONCERTA 18 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 5 mg comprimidos                                | 5 mg  | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 10 mg comprimidos                               | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 20 mg comprimidos                               | 20 mg | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 5 mg comprimidos                             | 5mg   | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 10 mg comprimidos                            | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 20 mg comprimidos                            | 20 mg | tabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 10 mg cápsulas de<br>liberación prolongada   | 10 mg | depottabletti | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 20 mg cápsulas<br>liberación prlongada       | 20 mg | depottabletti | suun kautta |



|              |                                                                                   |                                                   |       |                    |             |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GmbH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 30 mg cápsulas<br>liberación prolongada | 30 mg | depottabletti      | suun kautta |
| ES – Espanja | Medice Arzneimittel Putter GmbH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 40 mg cápsulas<br>liberación prolongada | 40 mg | depottabletti      | suun kautta |
| ET – Viro    | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| ET – Viro    | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| ET – Viro    | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FI – Suomi   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FI – Suomi   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 27 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FI – Suomi   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FI – Suomi   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FI – Suomi   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                    | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                    | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                    | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY | Medikinet                                         | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |

|             |                                                                                                               |              |       |                    |             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|--------------------|-------------|
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FI – Suomi  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 40 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FR – Ranska | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FR – Ranska | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 27 mg | depottabletti      | suun kautta |

|             |                                                                                                               |                                                   |       |                    |             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| FR – Ranska | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP                                       | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FR – Ranska | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP                                       | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| FR – Ranska | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                             | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| FR – Ranska | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                             | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| FR – Ranska | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                             | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| FR – Ranska | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France                                    | QUASYM L.P. 10MG, GELULE A<br>LIBERATION MODIFIEE | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |

|             |                                                                                 |                                                   |       |                    |             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| FR – Ranska | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France      | QUASYM L.P. 20MG, GELULE A<br>LIBERATION MODIFIEE | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FR – Ranska | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France      | QUASYM L.P. 30MG, GELULE A<br>LIBERATION MODIFIEE | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| FR – Ranska | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE                                          | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| FR – Ranska | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 20 mg | depotkapseli       | suun kautta |
| FR – Ranska | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 30 mg | depotkapseli       | suun kautta |
| FR – Ranska | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 40 mg | depotkapseli       | suun kautta |
| HU – Unkari | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| HU – Unkari | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 20 mg | depotkapseli       | suun kautta |

|              |                                                                                                      |                       |                                     |               |             |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------|-------------|
| HU – Unkari  | Novartis Hungária Kft. Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                               | RITALIN               | 30 mg                               | depotkapseli  | suun kautta |
| HU – Unkari  | Novartis Hungária Kft. Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                               | RITALIN               | 40 mg                               | depotkapseli  | suun kautta |
| IE – Irlanti | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK        | Ritalin               | 10 mg                               | tabletti      | suun kautta |
| IE – Irlanti | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK        | Ritalin LA            | 20 mg,<br>30 mg,<br>40 mg           | depotkapseli  | suun kautta |
| IE – Irlanti | Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High<br>Wycombe HP14 4HJ,<br>Buckinghamshire, England                 | Concerta XL           | 18 mg,<br>27 mg,<br>36 mg,<br>54 mg | depottabletti | suun kautta |
| IE – Irlanti | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse<br>3, D-                                                          | Equasym               | 5 mg, 10<br>mg, 20 mg               | tabletti      | suun kautta |
| IE – Irlanti | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse<br>3, D-                                                          | Equasym XL            | 10 mg,<br>20 mg,<br>30 mg           | depotkapseli  | suun kautta |
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 5 mg tablets  | 5 mg                                | tabletti      | suun kautta |
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 10 mg tablets | 10 mg                               | tabletti      | suun kautta |
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 20 mg tablets | 30mg                                | tabletti      | suun kautta |

|              |                                                                                                      |                                                    |       |                    |             |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 10mg Modified-release<br>capsules, hard | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 20mg Modified-release<br>capsules, hard | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IE – Irlanti | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 30mg Modified-release<br>capsules, hard | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| LV – Latvia  | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                    | CONCERTA                                           | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| LV – Latvia  | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                    | CONCERTA                                           | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| LV – Latvia  | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                    | CONCERTA                                           | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| LV – Latvia  | Novartis Finland Oy,<br>Metsanneidonkuja 10, , FI-02130<br>Espoo, Finland,                           | Ritalin 10 mg                                      | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| LT – Liettua | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                  | CONCERTA                                           | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| LT – Liettua | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                  | CONCERTA                                           | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| LT – Liettua | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                  | CONCERTA                                           | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |

|                |                                                                                                                                |             |       |                    |             |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|--------------------|-------------|
| PT – Portugali | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| PT – Portugali | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| PT – Portugali | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| PT – Portugali | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| PT – Portugali | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| PT – Portugali | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 40 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| PT – Portugali | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen     | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| PT – Portugali | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen     | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| PT – Portugali | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen     | 20 mg | tabletti           | suun kautta |

|               |                                                                            |                |                      |                                                            |             |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|------------------------------------------------------------|-------------|
| RO<br>Romania | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgia     | Concerta 18 mg | 18 mg                | kalvopäällysteinen<br>depottabletti                        |             |
| RO<br>Romania | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgia     | Concerta 36 mg | 36 mg                | kalvopäällysteinen<br>depottabletti                        |             |
| RO<br>Romania | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgia     | Concerta 54 mg | 54 mg                | kalvopäällysteinen<br>depottabletti                        | suun kautta |
| SE – Ruotsi   | Janssen-Cilag AB<br>Box 7073<br>SE-192 07 Sollentuna<br>Sweden             | Concerta       | 18, 27 36,<br>54 mg  | depottabletti                                              | suun kautta |
| SE – Ruotsi   | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark | Equasym Depot  | 10, 20, 30<br>mg     | depotkapseli, kova                                         | suun kautta |
| SE – Ruotsi   | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>Sweden                | Ritalin        | 10, 20, 30,<br>40 mg | 10 mg – tabletti<br>20, 30, 40 mg – depottabletti,<br>kova | suun kautta |



|                                     |                                                                                       |                           |                         |                                                                    |             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| SE – Ruotsi                         | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark            | Equasym                   | 5, 10, 20<br>mg         | tabletti                                                           | suun kautta |
| SE – Ruotsi                         | Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG<br>Kuhloweg 37-39<br>DE-58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet                 | 5, 10, 20,<br>30, 40 mg | 5, 10, 20 mg – tabletti<br>10, 20, 30, 40 – depottabletti,<br>kova | suun kautta |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 10 MG TABLETS     | 10 mg                   | TABLETTI                                                           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 5 MG TABLETS      | 5 mg                    | TABLETTI                                                           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 20 MG TABLETS     | 20 mg                   | TABLETTI                                                           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 10 MG CAPSULES | 10 mg                   | DEPOTKAPSELI, KOVA                                                 | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 20 MG CAPSULES | 20 mg                   | DEPOTKAPSELI, KOVA                                                 | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 30 MG CAPSULES | 30 mg                   | DEPOTKAPSELI, KOVA                                                 | SUUN KAUTTA |

|                                     |                                                                                                                             |              |       |                    |             |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|--------------------|-------------|
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | NOVARTIS PHARMACEUTICALS<br>UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS<br>PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY,<br>SURREY GU16 7SR, UNITED<br>KINGDOM | RITALIN      | 10 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 18 mg | DEPOTTABLETTI      | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 36 mg | DEPOTTABLETTI      | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 54 mg | DEPOTTABLETTI      | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 27 mg | DEPOTTABLETTI      | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 5 mg  | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 10 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 20 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET XL | 10 mg | DEPOTKAPSELI, KOVA | SUUN KAUTTA |

|                                     |                                                                                                                                   |              |       |                    |             |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|--------------------|-------------|
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 20 mg | DEPOTKAPSELI, KOVA | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 30 mg | DEPOTKAPSELI, KOVA | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 40 mg | DEPOTKAPSELI, KOVA | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | ELMIFITEN    | 10 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | TIFINIDAT    | 10 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 5 mg  | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 10 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| UK –<br>Yhdistynyt<br>kuningaskunta | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 20 mg | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |

|               |                                                                               |               |       |                    |             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|--------------------|-------------|
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland        | Equasym Depot | 30 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland       | Equasym Depot | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym Depot | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 27 mg | depottabletti      | suun kautta |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| IS<br>Islanti | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin       | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 40 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |

|            |                                                                            |                                                                     |          |                    |             |
|------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|-------------|
| IS         | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno                                                         | 30 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin                                                             | 10 mg    | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 40 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 20 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 30 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 40 mg    | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn                                      | Medikinet 10mg                                                      | 11.56 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 5 mg Tabletten                                              | 5 mg     | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 10 mg Tabletten                                             | 10 mg    | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 20 mg Tabletten                                             | 20 mg    | tabletti           | suun kautta |

|            |                                                                                                    |                                        |          |               |             |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|---------------|-------------|
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                        | Medikid 10mg                           | 11.56 mg | tabletti      | suun kautta |
| DE – Saksa | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg                 | Methylphenidat TB                      | 11.56 mg | tabletti      | suun kautta |
| DE – Saksa | HEXAL AG<br>Postfach 1263<br>D-83602 Holzkirchen                                                   | Methylphenidat HEXAL 10mg<br>Tabletten | 10 mg    | tabletti      | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                        | Medikinet 5 mg                         | 5 mg     | tabletti      | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                        | Medikinet 20 mg                        | 20 mg    | tabletti      | suun kautta |
| DE – Saksa | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 18 mg Retardtabletten         | 18 mg    | depottabletti | suun kautta |
| DE – Saksa | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 27 mg Retardtabletten         | 27 mg    | depottabletti | suun kautta |
| DE – Saksa | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 36 mg Retardtabletten         | 36 mg    | depottabletti | suun kautta |
| DE – Saksa | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 54 mg Retardtabletten         | 54 mg    | depottabletti | suun kautta |

|            |                                                                                    |                                                |       |                    |             |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 10 mg                         | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 20 mg                         | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 5 mg                          | 5 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 5 mg<br>Tabletten              | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 10 mg<br>Tabletten             | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 20 mg<br>Tabletten             | 20 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | ratiopharm GmbH<br><br>D-89070 Ulm                                                 | Methylphenidat-ratiopharm 10 mg<br>Tabletten   | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Elmifiten 10 mg Tabletten                      | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | 1 A Pharma GmbH<br>Keltenring 1 + 3<br>D-82041 Oberhaching                         | Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg<br>Tabletten | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Tifinidat 10 mg Tabletten                      | 10 mg | tabletti           | suun kautta |

|            |                                                                |                                                                          |        |                    |             |
|------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|-------------|
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 30 mg                                                   | 30 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 40 mg                                                   | 40 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 5 mg                                                             | 5 mg   | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 20 mg                                                            | 20 mg  | tabletti           | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 10 mg                                                     | 10 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 20 mg                                                     | 20 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 5 mg                                                      | 5 mg   | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 10 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 20 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20. mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 30 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg  | depotkapseli, kova | suun kautta |



|              |                                                                                                                                                            |                       |                                    |                    |             |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|-------------|
| DE – Saksa   | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                | Medikid retard 30 mg  | 30 mg                              | depotkapseli, kova | suun kautta |
| DE – Saksa   | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                | Medikid retard 40 mg  | 40 mg                              | depotkapseli, kova | suun kautta |
| EL – Kreikka | JANSSEN-CILAG<br>PHARMACEUTICAL S.A.C.I<br>EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121<br>Tel: +30-210-6140061<br>Fax: +30-210-6140072                                 | CONCERTA®             | 18 mg<br>36 mg<br>54 mg            | DEPOTTABLETTI      | SUUN KAUTTA |
| EL – Kreikka | LABORATORIOS RUBIO S.A.<br>C/Industria 29 Pol. Compte de Sert<br>08755-Castellbisbal (Barcelona)<br>SPAIN<br>Tel:+34-93-772 25 09<br>Fax: +34-93-772 25 01 | METHYLPHENIDATE/RUBIO | 5 mg/tab<br>10 mg/tab<br>20 mg/tab | TABLETTI           | SUUN KAUTTA |
| EL – Kreikka | UCB A.E.<br>VOULIAGMENIS AVENUE 580,<br>ARGYROUPOLIS 16452                                                                                                 | EQUASYM XR            | 10, 20, 30<br>mg                   | depotkapseli, kova | SUUN KAUTTA |
| IT           | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                          | RITALIN               | 10 mg                              | tabletti 30        | suun kautta |
| IT           | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                          | RITALIN               | 20 mg                              | depottabletti 30   | suun kautta |
| IT           | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                          | RITALIN               | 20 mg                              | depottabletti 100  | suun kautta |
| MT – Malta   | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley<br>Camberley, Surrey GU16 7SR United<br>Kingdom                                         | Ritalin               | 10 mg                              | tabletti           | suun kautta |

|                 |                                                                              |                                     |       |                    |             |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|--------------------|-------------|
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 10 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 20 mg | depotkapseli, kova | suun kautta |
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 30 mg | depotkapseli, kova | Suun kautta |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 18 mg | depottabletti      | suun kautta |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 36 mg | depottabletti      | suun kautta |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 54 mg | depottabletti      | suun kautta |
| NL – Alankomaat | Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL                       | Ritalin                             | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| NL – Alankomaat | Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11; 1507 CC ZAANDAM/NL                  | Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| NL – Alankomaat | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 5 mg Tabletten              | 5 mg  | tabletti           | suun kautta |
| NL – Alankomaat | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 10 mg tabletten             | 10 mg | tabletti           | suun kautta |
| NL – Alankomaat | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym XL 10 mg Capsule            | 10 mg | depotkapseli       | suun kautta |
| NL –            | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten                                              | Equasym XL 20 mg Capsule            | 20 mg | depotkapseli       | suun kautta |

|                    |                                                                                              |                                    |       |               |             |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|---------------|-------------|
| Alankomaat         | 33 ; 4822 NK BREDA/NL                                                                        |                                    |       |               |             |
| NL –<br>Alankomaat | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten<br>33 ; 4822 NK BREDA/NL                                     | Equasym XL 30 mg Capsule           | 30 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co.<br>KG); Van-der-Smisse- Strasse 1;<br>22767 HAMBURG/ Germany | Methylfenidaat HCl AET 10 mg       | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Pharmachemie B.V.; Swensweg 5;<br>2003 RN HAARLEM/NL                                         | Methylfenidaat HCl 10 mg PCH       | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX<br>HILLEGOM/NL                                           | Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co.<br>KG); Van-der-Smisse- Strasse 1;<br>22767 HAMBURG/ Germany | Tifinidat                          | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 18 mg                     | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 27 mg                     | 27 mg | depottabletti | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 36 mg                     | 36 mg | depottabletti | suun kautta |

|                    |                                                                                                                       |                          |       |               |             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|---------------|-------------|
| NL –<br>Alankomaat | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                                                | Concerta 54 mg           | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria,<br>no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA/<br>SPAIN | Methylfenidaat HCl 5 mg  | 5 mg  | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria,<br>no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA/<br>SPAIN | Methylfenidaat HCl 10 mg | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 5 mg           | 5 mg  | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 10 mg          | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 20 mg          | 20 mg | tabletti      | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 10 mg       | 10 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 20 mg       | 20 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 30 mg       | 30 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| NL –<br>Alankomaat | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 40 mg       | 40 mg | depotkapseli  | suun kautta |

|             |                                                                                                                                                        |                         |                                  |                                                                                  |             |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| NO<br>Norja | Janssen-Cilag AS    Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo, Norway                                                                                                 | Concerta                | 18 mg<br>27 mg<br>36 mg<br>54 mg | depottabletti                                                                    | suun kautta |
| NO – Norja  | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 5 mg  | 5 mg                             | tabletti                                                                         | suun kautta |
| NO – Norja  | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 10 mg | 10 mg                            | tabletti                                                                         | suun kautta |
| NO – Norja  | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 20 mg | 20 mg                            | tabletti                                                                         | suun kautta |
| NO          | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym Depot           | 10 mg<br>20 mg<br>30 mg          | depotkapseli, kova                                                               | suun kautta |
| NO          | Novartis Norge AS    Brynsalleen 4<br>0667 Oslo, Norway                                                                                                | Ritalin                 | 10 mg<br>20 mg<br>30 mg<br>40 mg | (10 mg – tabletti)                      (20 mg, 30 mg, 40 mg depotkapseli, kova) | suun kautta |
| NO          | Medice Arzneimittel    Pütter GmbH &<br>Co KG                      Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn                      Nordrhein-<br>Westfalen, Germany | Medikinet               | 10 mg<br>20 mg<br>30 mg<br>40 mg | depottabletti                                                                    | suun kautta |
| NO          | Medice Arzneimittel    Pütter GmbH &<br>Co KG                      Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn                      Nordrhein-<br>Westfalen, Germany | Medikinet               | 5 mg<br>10 mg<br>20 mg           | tabletti                                                                         | suun kautta |

|            |                                                                                         |                    |       |               |             |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|---------------|-------------|
| PL – Puola | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium        | Concerta®          | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| PL – Puola | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium        | Concerta®          | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| PL – Puola | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium        | Concerta®          | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| PL – Puola | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 5 mg     | 5 mg  | tabletti      | suun kautta |
| PL – Puola | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 10 mg    | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| PL – Puola | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 20 mg    | 20 mg | tabletti      | suun kautta |
| PL – Puola | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 10 mg | 10 mg | depotkapseli  | suun kautta |

|                   |                                                                                      |                    |       |               |             |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|---------------|-------------|
| PL – Puola        | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 20 mg | 20 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| PL – Puola        | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 30 mg | 30 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| PL – Puola        | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 40 mg | 40 mg | depotkapseli  | suun kautta |
| LU                | Novartis Pharma<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Germany                       | Ritalin            | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| LU –<br>Luxemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan<br>1, B- 2600 Berchem                           | Concerta           | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| LU –<br>Luxemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan<br>1, B- 2600 Berchem                           | Concerta           | 27 mg | depottabletti | suun kautta |
| LU –<br>Luxemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan<br>1, B- 2600 Berchem                           | Concerta           | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| LU –<br>Luxemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan<br>1, B- 2600 Berchem                           | Concerta           | 54 mg | depottabletti | suun kautta |
| LU                | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany  | Medikinet          | 5 mg  | tabletti      | suun kautta |

|    |                                                                     |                                                     |       |               |             |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|---------------|-------------|
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 10 mg | tabletti      | suun kautta |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 20 mg | tabletti      | suun kautta |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 10 mg | kapseli       | suun kautta |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 20 mg | kapseli       | suun kautta |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 30 mg | kapseli       | suun kautta |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 40 mg | kapseli       | suun kautta |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 18 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 36 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 54 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 54 mg | depottabletti | suun kautta |



|               |                                                                                        |                                                    |       |               |             |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|---------------|-------------|
| SK – Slovakia | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 18 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 18 mg | depottabletti | suun kautta |
| SK – Slovakia | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 36 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 36 mg | depottabletti | suun kautta |
| SK – Slovakia | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 54 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 54 mg | depottabletti | suun kautta |

## **LIITE II**

### **EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### 1. Johdanto

22. kesäkuuta 2007 Euroopan komissio pyysi käsittelyn vireillepanoa lääkevalmistekomiteassa muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti kaikkien metyyliifenidaattia sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Komissio piti tarpeellisena arvioida joitakin turvallisuuskysymyksiä, jotka liittyvät mahdollisesti metyyliifenidaattihoitoon, muun muassa kardiovaskulaarisia ja serebrovaskulaarisia häiriöitä.

Metyyliifenidaatti on ollut Euroopassa saatavilla vuosikymmeniä tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriöisten (ADHD) vähintään 6-vuotiaiden lasten hoitoon. Se on amfetamiinin kaltainen valvotuksi huumausaineeksi luokiteltu lääke, mikä asettaa rajoituksia lääkkeen määräämiselle ja käsittelylle.

Metyyliifenidaatin käyttöaiheena on olla osa yli 6-vuotiaiden lasten kokonaisvaltaista ADHD-hoito-ohjelmaa, kun muut korjaavat toimet osoittautuvat yksin käytettyinä riittämättömiksi. Hoitoa on annettava lapsen käyttäytymishäiriöiden asiantuntijan valvonnassa. Lääkehoito keskeytetään yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen.

ADHD diagnosoidaan seuraavien keskeisten oireiden perusteella: tarkkaavaisuuden puute, hyperaktiivisuus ja impulsiivisuus. ADHD esiintyy usein yhdessä muiden (samanaikaisten) häiriöiden kanssa. Näitä ovat mm. uhmakkuushäiriö ja käytöshäiriöt, oppimishäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus, nykimishäiriöt ja Touretten oireyhtymä. Vaikka ADHD:n diagnosointikriteereiden ulkopuolelle jäävät lapset, joilla on kehityshäiriöitä, kuten Aspergerin oireyhtymä, joidenkin klinikoiden mukaan nämä tilat voivat esiintyä yhdessä.

Lapsille, joilla on vaikea tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö, saattaa kehittyä heikko itsetunto, emotionaalisia ja sosiaalisia ongelmia. Tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriöt saattavat myös haitata tuntuvasti lapsen koulutusta. Joillakin lapsilla metyyliifenidaattihoito saattaa yhdessä muiden kuin lääkitykseen perustuvien hoitomuotojen kanssa vähentää hyperaktiivisuusoireita ja parantaa elämänlaatua. Tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön oireet saattavat jatkua nuoruudessa ja aikuisena saakka, ja niihin saattaa liittyä jatkuvia emotionaalisia ja sosiaalisia ongelmia, työttömyyttä, rikollisuutta ja päihteiden väärinkäyttöä.

### 2. Turvallisuuskatsaus

Erilaisia metyyliifenidaattia sisältävien lääkevalmisteiden sääntely on epäyhtenäistä EU:n jäsenvaltioissa. Eroja on sekä jäsenvaltioiden välillä erilaisten valmisteiden saatavuudessa että tuotteiden välisissä tuotetiedoissa.

Tämän menettelyn turvallisuusarvioinnissa keskitytään pääasiassa seuraaviin huolenaiheisiin, jotka saattavat olla yhteydessä metyyliifenidaattihoitoon: kardiovaskulaariset riskit, serebrovaskulaariset riskit, psyykkiset häiriöt, karsinogeenisuus, vaikutus kasvuun sekä pitkäaikaishoidon vaikutukset. Näitä huolenaiheita käsitellään yksitellen seuraavissa osioissa.

Useimpien valmisteiden tuotetiedoissa on keskeiset tiedot metyyliifenidaatin edellä mainituista tärkeimmistä turvallisuusongelmista. Tämän menettelyn yksi pääasiallinen tehtävä on valmisteiden yhdenmukaistaminen, jotta varmistettaisiin sama terveyden suojelun taso kaikissa jäsenvaltioissa, joissa metyyliifenidaattivalmisteet ovat sallittuja.

## 2.1 Kardiovaskulaarinen riski

### 2.1.a Tiedot kliinisistä kokeista

Kaikkien metyyllifenidaattia sisältäviä valmisteita koskevien kliinisten kokeiden kardiovaskulaarisiin riskeihin liittyvät tiedot osoittivat, että pääasiallisia ilmoitettuja kardiovaskulaarisia tapahtumia olivat kohonnut verenpaine, sydämen lyöntitiheyden nopeutuminen tai rytmihäiriöt (pääasiassa sydämen tiheälyöntisyys) ja QT-ajan pidentyminen. Myyntiluvan haltijoiden toimittamien tietojen arviointi osoitti, että metyyllifenidaatilla on erittäin vaihtelevia vaikutuksia verenpaineeseen ja sydämen lyöntitiheyteen. Mikäli toimitettiin arvioita terveydellisestä taustasta tai samanaikaisesta lääkityksestä, ne eivät antaneet ratkaisevaa näyttöä metyyllifenidaatin kardiovaskulaarisia vaikutuksia ennustavista riskitekijöistä.

Metyyllifenidaatti vaikuttaa osoitetusti verenpaineeseen ja sydämen lyöntitiheyteen (nopeutunut sydämen lyöntitiheys, kohonnut verenpaine ja sydämen tiheälyöntisyys ovat metyyllifenidaatin tunnustettuja haittavaikutuksia, ja ne on lueteltu tuotetiedoissa).

Vaikka toimitetut tiedot viittasivat siihen, että useimmilla potilailla nämä vaikutukset päättyvät hoidon keskeyttämisen jälkeen, ei ole luotettavia tietoja siitä, miten laaja vaikutus metyyllifenidaatilla on verenpaineeseen ja sydämen lyöntitiheyteen, eikä näiden vaikutusten pitkäaikaisista tai kliinisistä vaikutuksista sydämeen ja verisuoniin.

### 2.1.b Tiedot spontaaneista ilmoituksista

Menettelyn aikana myyntiluvan haltijoita on pyydetty toimittamaan tietoja spontaaneista ilmoituksista. Kardiovaskulaaristen häiriöiden riskiä koskevat toimitetut tiedot kattoivat useita raportointijaksoja. Vaikka useimmat ilmoitukset koskivat lapsia ja nuoria, aikuisilla (mikäli ikä ilmoitettiin) esiintyneistä haittavaikutuksista tehtiin odotettua enemmän ilmoituksia kaikkien merkittävien haittavaikutusten suhteen.

Ilmoitettuja kardiovaskulaarisia tapahtumia olivat pääasiassa sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien sydämen tiheälyöntisyys), kohonnut verenpaine, sydänpysähdykset, iskemia, QT-ajan pidentyminen sekä muutama äkillinen kuolemantapaus. Mikäli käyttöaihe oli ilmoitettu, se oli yleisimmin ADHD, mutta merkitsevässä osassa raporteista ilmoitettiin myös muita käyttöaiheita.

Toimitetuissa tiedoissa ei ollut johdonmukaista annostusmallia eikä tapahtumien alkamiseen kulunutta aikaa.

Raynaud'n ilmiöstä havaittiin selkeä turvallisuusmerkki, ja lääkevalmistekomitea on sitä mieltä, että tarkistetuista tiedoista saadaan riittävästi todisteita, jotta voitaisiin epäillä kausaalisuhdetta metyyllifenidaatin käytön ja näiden reaktioiden välillä. Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on näin ollen lisättävä maininta Raynaud'n ilmiöstä tuotetietoihinsa kaikkien metyyllifenidaattia sisältävien valmisteiden osalta.

### 2.1.c Prekliiniset tiedot

Toimitetut kardiovaskulaaristen häiriöiden riskiä koskevat prekliiniset tiedot viittasivat siihen, että metyyllifenidaatti ei aktivoi nopeasti K<sub>ir</sub>-kaliumkanavia (jotka vaikuttavat hermosolujen kiihtyvyyteen ja sydämen lyöntitiheyteen) tai aktiopotentiaalin kestoon. Sympatomimeettistä vaikutusta sydämeen ja verisuoniin pidettiin kuitenkin todennäköisenä. Lisäksi saatiin eräitä prekliinisiä todisteita metyyllifenidaatin suorasta vaikutuksesta sydänekudoksen rakenteeseen. Julkaistun kirjallisuuden tarkistuksissa ja epidemiologisissa tiedoissa tehtiin samat johtopäätökset.

### 2.1.d Syanoosi

Prekliinisten tai kliinisten kokeiden tiedoissa ei ollut todisteita syanoosin lisääntyneestä riskistä metyyllifenidaatin käytön yhteydessä. Markkinoille saattamisen jälkeisissä raporteissa mainittiin tapauksia sentraalisesta, perifeerisestä ja määrittelemättömästä syanoosista. EU:ssa useimpien metyyllifenidaattia sisältävien tuotteiden tuotetiedot sisältävät varoituksia käytöstä potilailla, joilla on taustalla olevia sydämen toimintahäiriöitä, ja niissä luetellaan monia häiriöitä, jotka ilmoitetaan yhdessä syanoosin kanssa mahdollisina haittavaikutuksina kohdassa 4.8. Perifeerinen kylmyys ja

Raynaud'n ilmiö on myös lueteltu mahdollisina reaktioina eräiden metyyliifenidaattia koskevien valmisteyhteenvetojen kohdassa 4.8. Myyntiluvan haltijoita pyydetään luettelemaan nämä reaktiot tuotetiedoissa niiden tuotteiden osalta, joista tieto puuttuu: Myyntiluvan haltijoiden on seurattava tarkasti ilmoituksia syanoosista tulevissa turvallisuuskatsauksissa ottaen ne mukaan kohdennetun seurannan piiriin.

Lopuksi, kardiovaskulaaristen riskien mahdollisuus on hyväksytty. Näin ollen lääkevalmistekomitea pyysi parantamaan tuotetietoja, joissa annetaan neuvoja potilaiden hoitoa edeltävästä arvioinnista sekä jatkuvasta seulonasta ja seurannasta näillä valmisteilla annettavan hoidon aikana (ks. liite III). Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi myös, että tulevaisuudessa turvallisuuskatsausten ja riskinhallintasuunnitelmien turvallisuustietojen arviointia lähestytään johdonmukaisesti ja järjestelmällisesti. Tämän lisäksi tähän asiaan keskittyvien käynnissä olevien tutkimusten tulokset toimitetaan niiden valmistuttua arvioitaviksi lääkevalmistekomitean pyytämällä tavalla (ks. liite IV).

## **2.2 Serebrovaskulaarinen riski**

Prekliinisistä tutkimuksista ei esitetty näyttöä tästä riskistä.

Useimmat kliinisten kokeiden serebrovaskulaariset tapahtumat olivat migreeniä. Metyyliifenidaattia saaneessa ryhmässä sitä esiintyi enemmän kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Kliinisissä kokeissa lapsilla ei ilmoitettu muita serebrovaskulaarisiin häiriöihin liittyviä tapahtumia.

Myyntiluvan haltijan tarkastelussa spontaaneista ilmoituksista markkinoinnille saattamisen jälkeen ilmeni, että spontaanit ilmoitukset serebrovaskulaarisista tapahtumista olivat pääasiassa seuraavia: serebrovaskulaarinen onnettomuus, aivohalvaus, aivoinfarkti ja aivoiskemia sekä muutama muu tapahtuma. Esiintyi selkeitä tapauksia, joihin ei liittynyt taustalla olevia aikaisempia serebrovaskulaarisia häiriöitä, ilmoituksia aivoinfarkteista ja aivoaltimoiden tukkeutumisesta sekä tukos aivojen oikealla puolella ja aivoiskemia. Toimitetut tiedot viittaavat siihen, että tapahtumia esiintyi suositeltujen annosten rajoissa.

Lopuksi, tuotetietojen asiaankuuluvia osioita muutetaan lääkevalmistekomitean pyytämällä tavalla serebrovaskulaarista riskiä koskevien turvallisuustietojen yhdenmukaistamiseksi.

Lääkevalmistekomitea pyysi myös, että tulevaisuudessa turvallisuuskatsausten ja riskinhallintasuunnitelmien turvallisuustietojen arviointia lähestytään yhdenmukaisesti ja jäsentyneesti. Lisäksi tähän asiaan keskittyvien käynnissä olevien tutkimusten tulokset toimitetaan niiden valmistuttua arvioitaviksi lääkevalmistekomitean pyytämällä tavalla (ks. liite IV).

## **2.3 Psyykinen riski**

Kliinisissä kokeissa ilmoitettuihin metyyliifenidaattiin liittyviin, erityisen kiinnostaviin psyykkisiin haittavaikutuksiin sisältyivät hyökkäävyys, väkivaltainen käytös, psykoosi, mania, ärtyneisyys ja itsemurha-alttius. Mikäli oli saatavilla tietoja lääkkeen välttämiskokeesta, ne viittasivat siihen, että metyyliifenidaatilla saattaa olla kausaalinen rooli vakavien psyykkisten häiriöiden kehittämisessä.

Spontaaneissa ilmoituksissa yleisimpiä kiinnostavia psyykkisiä haittavaikutuksia olivat epänormaali käytös, epänormaalit ajatukset, viha, vihamielisyys, hyökkäävyys, kiihtymys, tic-liikkeet, ärtyneisyys, ahdistuneisuus, itkeminen, masentuneisuus, uneliaisuus, pahentunut tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriö, psykomotorinen hyperaktiivisuus, emotionaalinen häiriö, suuttumus, hermostuneisuus, psykoottinen häiriö, mielialanvaihtelut, sairaalloiset ajatukset, pakko-oireinen häiriö, persoonallisuuden muutos tai persoonallisuushäiriö, levottomuus, sekavuustila, aistiharhat, unisuus, vainoharhaisuus ja itsemurha-ajatukset.

Vasteiden prekliinisten tietojen tarkastelu osoittaa metyyliifenidaatin aiheuttavan eläinmalleissa käytöksen muuttumista, pääasiassa hyperaktiivisuutta ja kaavamaisista käytöstä.

Kirjallisuudessa viitattiin myös siihen, että metyyliifenidaatti saattaa pahentaa ADHD-potilaiden psyykkisiä häiriöitä. Merkille pantiin myös se, että useimmissa tutkimuksissa oli vaikea määrittää

metyylifenidaatin vaikutuksia, koska tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä ja psyykkisiä häiriöitä esiintyi samanaikaisesti.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen tarkistuksessa havaittiin, että termit, "liiallinen keskittyminen" ja "toistuva käytös", heijastavat metyyllifenidaatin havaittuja vaikutuksia ja että ne pitäisi lisätä tuotetietoihin mahdollisina haittavaikutuksina. Lisäksi käynnissä olevan itsemurha-alttiutta koskevan tutkimuksen tulokset toimitetaan niiden valmistuttua, ja myyntiluvan haltijat sitoutuivat tutkimaan psyykkisiä vaikutuksia tulevassa pitkäaikaistutkimuksessa.

#### **2.4 Vaikutukset kasvuun**

Eräät prekliiniset tutkimuksista saadut todisteet osoittavat, että metyyllifenidaatti vaikuttaa eräisiin kasvuparametreihin, seksuaaliseen kypsymiseen ja siihen liittyviin hormoneihin sekä kehitystoksisuuteen. Nämä löydökset eivät kuitenkaan olleet johdonmukaisia kaikissa tarkistetuissa tutkimuksissa.

Valmistuneissa kliinisissä tutkimuksissa esitettiin useita erilaisia johtopäätöksiä metyyllifenidaatin vaikutuksista kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen. Kirjalliset lähteet ovat ristiriitaisia metyyllifenidaatin kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen kohdistuvien vaikutusten suhteen. Käynnissä olevien kasvua ja seksuaalista kypsymistä koskevien tutkimusten pitäisi tarjota validia tietoa mahdollisista riskeistä.

Kaiken kaikkiaan voidaan katsoa, että ei ole edelleenkään varmuutta siitä, millaisen kausaalisen mekanismin avulla metyyllifenidaatti vaikuttaa kasvuun. Kaikkien metyyllifenidaattia sisältävien valmisteiden tuotetiedot sisältävät tätä asiaa koskevia varoituksia valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4. Teksteissä oli eroja eri myyntiluvan haltijoiden välillä, mutta suositus lähtötilanteen arvioinnista ja kasvun seurannasta oli yhteistä useimmille valmisteille.

Lääkevalmistekomitea oli näin ollen samaa mieltä siitä, että kasvuun kohdistuvien vaikutusten minimoimiseksi valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen pitäisi sisällyttää parannettuja ja yhdenmukaistettuja varoituksia sekä ohjeita seurannasta (seurantatiheys ja mittausmenetelmä) ja tarvittavista toimenpiteistä. Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi suorittamaan uusia pitkäaikaistutkimuksia kehitykseen kohdistuvista vaikutuksista, mihin myyntiluvan haltijat ovat sitoutuneet.

#### **2.5 Leukemia**

Seurantatutkimuksen äskettäiset löydökset ovat osoittaneet, että metyyllifenidaattiin liittyy lisääntynyt lymfosyyttisen leukemian riski, josta myyntiluvan haltijoiden on tehtävä lisäarviointeja. Myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot tukevat kantaa, jonka mukaan ei ole prekliinisiä tai kliinisiä todisteita metyyllifenidaattiin liittyvästä merkittävästä syöpää aiheuttavasta riskistä. Metyyllifenidaatti saattaa olla hiiren maksassa jossain määrin aktiivinen syöpää aiheuttavana aineena, joka ei ole perimämyrkyllinen. Rajalliset ihmisillä tehdyt arviot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että tätä aktiivisuutta esiintyy myös hoitoannoksille altistuvilla ihmisillä.

Äskettäin julkaistu retrospektiivinen 35 000 potilasta koskevien lääkemääräystietojen seurantatarkistus ei myöskään osoita metyyllifenidaatin käytön ja lasten syöpäriskin välistä kohtalaista tai voimakasta yhteyttä minkään 18 määritellyn syöpämuodon osalta. Kuten tutkimuksen tekijät ja myyntiluvan haltijat ovat selvittäneet, vain tässä tutkimuksessa tuodaan esille mahdollinen leukemian riski metyyllifenidaatin käytön yhteydessä löydösten rajallisuudesta huolimatta. Tällä hetkellä käynnissä oleva sytogeneettinen tutkimus saattaa valmistuttuaan tarjota vastauksia. Myyntiluvan haltijat toimittavat tulokset arvioitavaksi, kun niitä on saatavilla. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämänhetkiset aloitteet metyyllifenidaatin karsinogeenisuusriskejä koskevien lisäarviointien tekemiseksi hyväksytään.

## **2.6 Pitkäaikaishoidon vaikutukset**

Jotkin toimitetuista prekliinisistä todisteista viittasivat siihen, että akuutilla metyyliifenidaattihoidolla on krooniseen metyyliifenidaattihoitoon verrattuna differentiaalinen vaikutus neuronaaliseen plastisuuteen liittyvien geenien ekspressioon, että nuorilla metyyliifenidaatille altistuminen vaikuttaa aikuisiin verrattuna differentiaalisesti keskeisten välittäjäaineiden reseptorien ekspressioon ja että nuoruudessa saatu hoito vaikuttaa uusien aivosolujen eloonjäämiseen.

Kasvua lukuun ottamatta EU:ssa ei ole riittäviä kliinisiä tai farmakoepidemiologisia tietoja pitkäaikaisen metyyliifenidaattihoidon vaikutuksista kardiovaskulaarisiin, serebrovaskulaarisiin ja psyykkisiin riskeihin, karsinogeenisuuteen tai muihin pitkän aikavälin riskeihin.

Siitä on laaja yksimielisyys (kirjallisuuden tarkistuksen perusteella), että metyyliifenidaatin pitkäaikaista turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu lopullisesti asianmukaisesti suunnitelluissa ja suoritetuissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan haltijat sitoutuivat tutkimaan lasten kehitystä koskevan pitkäaikaistutkimuksen toteutettavuutta ja toimittamaan lääkevalmistekomitean pyytämän tutkimusprotokollan.

## **2.7 Käyttöaiheen vastainen käyttö, väärinkäyttö ja laiton käyttö**

Toimitetuissa tiedoissa havaittiin merkittäviä käyttöaiheen vastaisen käytön, väärinkäytön ja laittoman käytön riskejä. Pällekäiset tarkistukset osoittivat, että suurta osaa arvioituista markkinoille saattamisen jälkeisistä tapauksista käytettiin käyttöaiheissa, jotka eivät liittyneet ADHD:hen. Jotkin niistä olivat tiloja, joissa varoitetaan metyyliifenidaatin käytöstä tai joissa se on vasta-aiheinen.

Metyyliifenidaattia ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla saattaa esiintyä joitakin tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön oireita mutta joita ei ole muodollisesti diagnosoitu. Näin ollen tuotetietoja on parannettava ja lääkevalmisteita määrääviä lääkäreitä on opastettava lääkevalmisteen oikeassa käytössä. Myyntiluvan haltijat ovat sitoutuneet jakamaan aineistoa lääkevalmisteita määräävien lääkäreiden opastamiseksi. Lisäksi myyntiluvan haltijat ovat sitoutuneet suorittamaan lääkkeenkäyttötutkimuksia (DUS) kaikissa Euroopan unionin jäsenvaltioissa tutkiakseen lääkevalmistekomitean pyytämällä tavalla väärinkäytön yleisyyttä.

## **2.8 Raskaus ja imetys**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut metyyliifenidaattia sisältävien valmisteiden käytön turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana. Aiheen käsittelyä jatkettiin turvallisuustyöryhmässä joulukuussa 2008. Yleensä eläimissä ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Valmisteyhteenvetoa on muutettu vastaavasti.

## **3. Yleinen turvallisuudesta käytävä keskustelu ja johtopäätökset**

Metyyliifenidaatin tieteellisessä arvioinnissa on tarkistettu kliinisistä kokeista, prekliinisistä tutkimuksista, spontaaneista ilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatavilla olevia turvallisuustietoja.

Tutkimusten päätavoitteena oli arvioida valmisteen lapsille aiheuttamaa kardiovaskulaarista riskiä, mutta sen lisäksi arvioitiin myös muita riskejä, serebrovaskulaarista riskiä, vaikutusta kasvuun ja pitkäaikaishoidon vaikutusta, psyykkistä riskiä sekä mahdollista leukemian riskiä.

Lääkevalmistekomitean käsittelyjen jälkeen katsottiin, että tarvitaan vielä tietoja metyyliifenidaatin pitkäaikaiskäytön mahdollisesta vaikutuksesta kardiovaskulaarisiin ja serebrovaskulaarisiin tapahtumiin. Lisäksi tarvitaan enemmän tietoja psyykkisten seurausten sekä lasten kasvu- ja kehitysvaikutusten arvioimiseksi. Näiden tietojen on oltava selvät lääkevalmisteita määrääville lääkäreille ja yleisölle, joten valmisteiden tuotetietojen sanamuotoa on parannettava. Lisäksi tällä hetkellä on käynnissä kliinisiä tutkimuksia, joissa näitä asioita tutkitaan, ja lopulliset raportit toimitetaan sääntelyviranomaisille. Lisäksi myyntiluvan haltijat sitoutuivat tutkimaan pitkäaikaisia

vaikutuksia lasten kehitykseen. Myös käynnissä olevat tutkimukset seksuaalisesta kypsymisestä tarjoavat tässä suhteessa uusia tietoja.

Itsemurhariskin osalta myyntiluvan haltijat sitoutuivat käyttämään tämänhetkistä tietoa ja suorittamaan meta-analyysin erilaisista kliinisistä tutkimuksista saatavista tuloksista.

Lisäksi on otettava käyttöön riskien minimointitoimenpiteitä mahdollisten riskien jatkuvaa tunnistamista ja arviointia varten, mihin myyntiluvan haltijat ovat sitoutuneet.

Tämän arvioinnin johtopäätökset johtivat lääkevalmistekomitean ehdotukseen valmisteiden tuotetietojen parantamisesta ja yhdenmukaistamisesta sisällyttämällä niihin hoitoa edeltävän ja sen jälkeisen seurannan, päivittämällä vasta-aiheisiin ja varoituksiin liittyviä valmisteyhteenvedon osia, yhdenmukaistamalla haittavaikutuksia koskevia tietoja, tarkastamalla annostusta ja käyttöä sekä ajantasaistamalla tietoja valmisteiden käytöstä raskauden ja imetyksen aikana.

Valmisteyhteenvedon ehdotettu päivitys vastaa pakkausselostetta. Pakkausselosteen luettavuutta testataan käyttäjän näkökulmasta. Tulokset siitä toimitetaan sääntelyviranomaisille.

Lisäksi myyntiluvan haltijoiden turvallisuuskatsauksien ja riskienhallintasuunnitelmien toimittaminen yhdenmukaistetaan sen varmistamiseksi, että jäsenvaltiot arvioivat turvallisuustietoja samanaikaisesti lääkevalvontatyöryhmän välityksellä. Näin varmistetaan myös yhdenmukaistamisen jatkuvuus.

#### **4. Hyöty-riskisuhde**

Ottaen huomioon kaikki nämä osatekijät, lääkevalmistekomitea katsoi, että metyyllifenidaattia sisältävien valmisteiden käytön hyöty-riskisuhdetta ADHD:n hoidossa vähintään kuusivuotiailla lapsilla pidetään myönteisenä. Komitea suosittelee myyntiluvan pitämistä voimassa valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen (liitteessä III esitettyjen) muutosten mukaisesti liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta.



## **PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Ottaen huomioon seuraavaa:

- Lääkevalmistekomitea tutki Euroopan komission tekemän muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön metyyliifenidaattia sisältävistä lääkevalmisteista.
- Lääkevalmistekomitea tutki kaikki saatavilla olevat ja toimitetut metyyliifenidaattia sisältävien valmisteiden turvallisuutta koskevat tiedot.
- Lääkevalmistekomitea tutki metyyliifenidaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön hoidossa Euroopan unionissa vähintään kuusivuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tähän sisältyi arvio kardiovaskulaaristen, serebrovaskulaaristen ja psyykkisten häiriöiden riskien vaikutuksesta hyöty-riski-suhteeseen. Lisäksi arvioitiin syöpävaarallisuuden riski ja vaikutukset kasvuun sekä pitkäaikaisen hoidon vaikutuksia.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että kaikkiin metyyliifenidaattia sisältäviä lääkevalmisteita koskeviin tuotetietoihin on sisällytettävä samat turvallisuustiedot ja siten suositteli valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvien kohtien yhdenmukaistamista. Lisäksi on yhdenmukaistettava myös näiden valmisteiden riskienhallintasuunnitelmat.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan pitämistä voimassa liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta. Niiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvien osien muutokset on esitetty liitteessä III.

### **LIITE III**

#### **MUUTOKSET VALMISTEYHTEENVETOON JA PAKKAUSSELOSTEESEEN**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (ADHD)

Metyylifenidaatti on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille, kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi. Hoito pitää toteuttaa lapsuusajan käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Taudinmääritys tehdään DSM-IV -tautiluokituskriteerien tai ICD-10 -ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmäärityksen tekeminen edellyttää lääketieteellisten, psykologisten, kasvatuksellisten ja sosiaalisten erityismenetelmien käyttöä.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa, ja hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

Sopiva opetusympäristö on tärkeä ja psykososiaaliset toimenpiteet ovat yleensä tarpeen. Kun muut tukitoimenpiteet yksinään ovat osoittautuneet riittämättömiksi, päätös stimulanttien käytöstä täytyy perustaa lapsen oireiden vakavuuden perusteelliseen arviointiin. Metyylifenidaatin käytön pitää aina perustua myyntiluvan mukaiseen käyttöaiheeseen ja lääkehoidon määräämistä ja taudinmääritystä koskeviin ohjeistoihin.

### 4.2 Annostus ja antotapa

**Hoito pitää aloittaa lasten ja nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.**

#### Ennen hoidon aloittamista tapahtuva seulonta

*Ennen lääkityksen määräämistä, potilaan lähtötilanteen kardiovaskulaarinen tila on arvioitava. Arviointiin pitää sisältyä verenpaineen ja sydämen sykkeen mittaus. Potilaan sairauskertomukseen pitää kirjata tiedot samanaikaisesti käytettävistä lääkkeistä, aiemmista ja nykyisistä muista sairauksista ja psyykkisistä häiriöistä tai oireista, tiedot suvussa esiintyneistä äkillisistä sydänkuolemista tai selittämättömistä kuolemista, ja kasvukäyrästölle kirjataan tarkat tiedot potilaan pituudesta ja painosta ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3 ja 4.4).*

#### Hoidon aikainen seuranta

Potilaan painoa sekä psyykkistä ja kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata säännöllisesti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja sydämen syke kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.
- Pituus, paino ja ruokahalu kirjataan vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästöön.

- Jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä potilas arvioidaan mahdollisten uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemisen tai aiempien oireiden pahenemisen varalta.

Potilaita pitää seurata metyyliifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen ja virheellisen tai väärinkäytön havaitsemiseksi.

#### Annoksen suurentaminen

*Annostitraus on tehtävä varovaisesti, kun metyyliifenidaattihoito aloitetaan. Annostitraus aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella.*

*Muita vahvuuksia tästä lääkevalmisteesta ja muita metyyliifenidaattia sisältäviä lääkkeitä voi olla saatavilla.*

Metyyliifenidaatin suurin suositeltu vuorokausiannos on [täytetään kansallisesti].

*[Myyntiluvan haltijan pitää kuvata kussakin metyyliifenidaattivalmisteen EU-valmisteyhteenvedossa oman metyyliifenidaattivalmisteen osalta annoksen muuntaminen (eri formulaatioiden välillä) ja kyseiseen formulaatioon ja vahvuuteen liittyvät oleelliset annostitrauksen vaiheet]*

#### Lasten ja nuorten pitkäaikainen (yli 12 kuukautta jatkuva) hoito

Metyyliifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyyliifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Jos lääkäri päättää jatkaa metyyliifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkahoitoa. Metyyliifenidaattihoidon keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (mieluiten koulujen loma-aikaan) lapsen oireiden arvioimiseksi. Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

#### Annoksen pienentäminen ja käytön lopettaminen

Lääkehoito on lopetettava, jos oireet eivät lievene, vaikka lääkettä on käytetty kuukauden ajan annostusta asianmukaisesti muuttaen. Jos oireet odotusten vastaisesti pahenevat tai muita haittatapahtumia ilmenee, annosta on pienennettävä tai tarvittaessa lääkkeen käyttö on lopetettava.

#### Aikuiset

*Metyyliifenidaatin käyttöä ei ole hyväksytty aikuisille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.*

#### Iäkkäät potilaat

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Metyyliifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys metyyliifenidaatille tai apuaineille.
- Glaukooma.
- Feokromosytooma.

- Käyttö yhdessä epäselektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käytön kanssa ja vähintään 14 vuorokautta epäselektiivisen irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen, koska seurauksena voi olla verenpaine kriisi (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen liikatoiminta tai tyreotoksikoosi.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vaikea masennus, anoreksia nervosa tai muu laihuushäiriö, itsemurhataipumus, psykoottiset oireet, vakavat mielialahäiriöt, mania, skitsofrenia, psykopaattinen tai rajatilapersoonallisuushäiriö.
- Nykyinen tai aiemmin esiintynyt vakava ja jaksoittain ilmenevä (tyypin I) kaksisuuntainen mielialahäiriö (joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa).
- Sydän- ja verisuonitaudit, kuten vaikea verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ahtauttava valtimosairaus, rasisusrintakipu, vaikea hemodynaaminen synnynnäinen sydänvika, sydänlihassairaus, sydäninfarkti, mahdollisesti henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt ja ionikanavien toimintahäiriöstä johtuvat sairaudet.
- Aivoverenkiertohäiriö, aivovaltimoaneurysma, verisuonipoikkeavuudet mukaan lukien vaskuliitti tai aivohalvaus.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille, ja lääkkeen käyttöä koskeva päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään on arvioitu huolellisesti.

##### Pitkäaikainen käyttö (yli 12 kuukautta) lapsille ja nuorille

Metyylifenidaatin turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaiskäytössä ei ole arvioitu järjestelmällisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa. Metyylifenidaattihoitoa ei saa eikä tarvitse jatkaa rajattomasti. Hoito lopetetaan yleensä murrosiän aikana tai sen jälkeen. Pitkäkestoista lääkettä (yli 12 kuukautta) saavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa, kasvua, ruokahalua, uusien psyykkisten häiriöiden ilmenemistä tai aiempien oireiden pahenemista pitää säännöllisesti seurata huolellisesti kohdissa 4.2 ja 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti. Potilaalla tarkkailtavat psyykkiset häiriöt on kerrottu seuraavassa ja niitä voivat olla (mutta ne eivät rajoitu vain näihin) motoriset tai äänelliset nykimisoreet (tics), aggressiivinen tai vihamielinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, masennus, psykoosi, mania, harhaluulot, ärtyvyys, spontaanisuuden puute, eristäytyminen ja voimakas toimintojen toistelu (perseveraatio).

Jos lääkäri päättää jatkaa metyyllifenidaatin käyttöä pidemmän aikaa (yli 12 kuukautta) lapsilla ja nuorilla, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö, hänen pitää ajoittain arvioida lääkkeen pitkäaikaiskäytön hyödyllisyyttä potilaskohtaisesti määräämällä taukoja lääkkeen käyttöön, jotta voidaan arvioida potilaan toimintaa ilman lääkettä. Metyylifenidaattihoitoa keskeyttämisen vaikutuksia pitäisi tarkastella vähintään kerran vuodessa (mieluiten koulujen loma-aikaan) lapsen oireiden arvioimiseksi. Hoidolla saatu vaikutus saattaa säilyä myös silloin, kun lääkkeen käyttö lopetetaan väliaikaisesti tai kokonaan.

##### Käyttö aikuisille

*Metyylifenidaatin käyttöä ei ole hyväksytty aikuisille, joilla on aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö. Tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.*

##### Käyttö iäkkäille potilaille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää iäkkäille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille

Metyylifenidaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### Sydän- ja verisuonitaudit

Kun potilaalle harkitaan stimulanttihoitoa, pitää selvittää tarkasti hänellä mahdollisesti aiemmin todetut sydänsairaudet (mukaan lukien mahdolliset suvussa esiintyneet äkilliset sydänkuolemat, selittämättömät kuolemantapaukset tai malignit rytmihäiriöt) ja potilaalle tehdään lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden toteamiseksi ja tarvittaessa sydäntautilääkärin lisätutkimuksia, jos alustavat löydökset viittaavat aiemmin sairastettuun tai nyt todettavaan tällaisen sairauden mahdollisuuteen. Jos potilaalla metyyllifenidaattihoiton aikana ilmenee sydänsairauteen viittaavia oireita, kuten sydämentykytystä, rasitusrintakipua, selittämätöntä pyörtyilyä, hengenahdistusta tai muita oireita, hänet pitää välittömästi ohjata sydäntautilääkärin tutkittavaksi.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriötä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tietojen analyysi osoitti, että metyyllifenidaattihoitoa saaneilla potilailla voi yleisesti ilmetä diastolisen ja systolisen verenpaineen yli 10 mmHg:n muutoksia verrattuna verrokkiryhmään. Näiden kardiovaskulaarivaikutusten lyhyen ja pitkän aikavälin merkitystä lasten ja nuorten terveyteen ei tiedetä, mutta terveydellisten komplikaatioiden mahdollisuutta ei kliinisissä tutkimuksissa havaittujen vaikutusten perusteella voida sulkea pois. **Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilasta, jonka perussairaus voi pahentua verenpaineen tai sydämen syketiheyden kohoamisesta johtuen.** Ks. kohdasta 4.3 sairaudet, joissa metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista.

**Potilaan kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata tarkoin. Verenpaine ja sydämen syketiheys kirjataan käyrästölle jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein.**

Metyylifenidaatin käyttö on vasta-aiheista tiettyjen todettujen sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, **ellei lasten sydänlääkärinä ole konsultoitu (ks. kohta 4.3).**

### Äkkikuolema ja aiemmin todetut rakenteelliset sydänvial tai muut vakavat sydänsairaudet

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden tavanomaisten annosten käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemia lapsilla, joista osalla oli rakenteellinen sydänvika tai muu vakava sydänsairaus. Eräisiin rakenteellisiin sydänvikoihin saattaa lääkityksestä riippumatta liittyä äkkikuoleman suurentunut riski. Silti stimulanttilääkkeiden käyttöä ei suositella lapsille tai nuorille, joilla tiedetään olevan rakenteellinen sydänvika, sydänlihassairaus, vakavia sydämen rytmihäiriöitä, tai muu sydänsairaus, joka saattaa lisätä heidän herkkyyttään stimulanttilääkkeiden sympatomimeettisille vaikutuksille.

### Väärinkäyttö ja kardiovaskulaariset tapahtumat

Keskushermostoa stimuloivien lääkkeiden väärinkäyttöön saattaa liittyä äkkikuolemia tai muita vakavia kardiovaskulaarisia haittoja.

### Aivoverenkiertohäiriöt

Kohdassa 4.3 kerrotaan aivoverenkiertohäiriöistä, joiden yhteydessä metyyllifenidaattihoito on vasta-aiheista. Jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten aiemmin todettu sydän- ja verisuonitauti, samanaikaisesti käytettävä verenpainetta kohottava lääkitys) ja hänelle aloitetaan metyyllifenidaattihoito, potilaan neurologiset oireet ja merkit pitää arvioida jokaisella lääkärisä käynnillä.

Aivojen verisuonitulehdus näyttää olevan erittäin harvinainen idiosynkraattinen reaktio, joka voi ilmetä kun potilas altistuu metyyllifenidaatille. On vain vähän näyttöä siitä, että suuremman riskin omaavat potilaat voidaan tunnistaa, ja oireiden ilmeneminen voi olla ensimmäinen viittaus taustalla olevaan sairauteen. Aikaisessa vaiheessa tehty diagnoosi, joka perustuu voimakkaaseen epäilyyn, voi mahdollistaa metyyllifenidaattihoiton nopean lopettamisen ja taudin varhaisen hoidon. Taudin

mahdollisuutta pitää punnita jokaisen sellaisen potilaan kohdalla, jolla ilmenee metyylifenidaattihoiton aikana uusia neurologisia oireita, jotka sopivat aivoiskemiaan. Tällaisia oireita voivat olla kova päänsärky, tunnottomuus, heikkous, halvaus ja koordinaation, näön, puheen, kielen tai muistin heikentyminen.

Metyylifenidaattihoito ei ole vasta-aiheista hemiplegistä CP-oireyhtymää sairastaville.

#### Psyykkiset häiriöt

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöön liittyy usein muita psyykkisiä häiriöitä ja ne on otettava huomioon stimulanttihoitoa määrättäessä. Jos psyykkisiä oireita ilmenee tai aiemmin todetun psyykkisen häiriön oireet pahenevat, metyylifenidaattia ei pidä antaa elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole suuremmat kuin potilaalle mahdollisesti hoidosta aiheutuvat haitat.

**Potilas on tutkittava uusien tai pahentuneiden psyykkisten häiriöiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkäriissä käynnillä. Hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.**

#### Psykoottisten tai maanisten oireiden paheneminen

Metyylifenidaatin antaminen psykoottisille potilaille voi pahentaa käytös- ja ajatushäiriöoireita.

#### Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmeneminen

Tavanomaisilla annoksilla metyylifenidaattihoito voi aiheuttaa psykoottisia tai maanisia oireita (näkö/maku/kuuloharhat ja harhaluulot) lapsille ja nuorille, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. Jos maanisia tai psykoottisia oireita ilmenee, niiden mahdollinen yhteys metyylifenidaattiin on otettava huomioon ja hoidon lopettaminen voi olla asianmukaista.

#### Aggressiivisuus tai vihamielinen käytös

Stimulanttihoito voi aiheuttaa uutta tai pahentuvaa aggressiivisuutta tai vihamielistä käytöstä. Potilaan huolellinen seuranta aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen tai pahenemisen varalta on aiheellista metyylifenidaattihoiton alussa, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkäriissä käynnillä. Lääkärin pitää arvioida annostuksen muuttamisen tarve, jos potilaalla ilmenee käytöksen muutoksia.

#### Itsemurhataipumus

Hoitavan lääkärin pitää tutkia välittömästi potilaat, joilla ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön lääkehoidon aikana. Taustalla olevan psyykkisen sairauden pahenemista ja sen mahdollista yhteyttä metyylifenidaattihoitoon pitää pohtia. Taustalla olevan psyykkisen sairauden hoito voi olla tarpeen ja metyylifenidaattihoiton mahdollista lopettamista pitää harkita.

#### Nykimishäiriöt (tics)

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä motorista tai verbaalista nykimistä tai näiden oireiden pahenemista. Touretten oireyhtymän pahenemista on myös raportoitu. Siksi suvussa mahdollisesti esiintyneet oireet on arvioitava ja lapsi on arvioitava kliinisesti nykimisoireiden ja Touretten oireyhtymän varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien nykimisoireiden varalta metyylifenidaattihoiton aikana. **Seuranta on aiheellista jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkäriissä käynnillä.**

#### Ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai jännittyneisyys

Metyylifenidaatin käyttöön voi liittyä ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden tai jännittyneisyyden pahenemista. Potilaat on arvioitava kliinisesti ahdistuneisuuden, kiihtyneisyyden ja jännittyneisyyden varalta ennen metyylifenidaattilääkityksen käyttöä. **Potilaita on seurattava säännöllisesti uusien tai pahenevien oireiden varalta hoidon aikana, jokaisen annosmuutoksen yhteydessä ja vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisella lääkäriissä käynnillä.**



### Kaksisuuntaisen mielialahäiriön muodot

Metyylifenidaatin käytössä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitoon on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on samanaikainen kaksisuuntainen mielialahäiriö (mukaan lukien hoitamaton tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö tai muu kaksisuuntaisen mielialahäiriön muoto), koska tällaisilla potilailla sekamuotoisen tai maanisen jakson nopea kehittyminen on mahdollista. Ennen metyyllifenidaattihoitoa aloittamista potilaat, joilla on samanaikaisia masennusoireita, pitäisi tutkia riittävän tarkasti sen selvittämiseksi, onko heillä kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski. Tällaiseen tutkimukseen pitäisi kuulua yksityiskohtainen psykiatristen taustatietojen, kuten suvussa aiemmin esiintyneiden itsemurhien, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja masennuksen, tarkka selvittäminen. **Näiden potilaiden tarkka ja säännöllisesti seuranta on erittäin tärkeää (ks. kohta Psykykkiset häiriöt ja kohta 4.2). Potilaita on seurattava oireiden varalta jokaisen annosmuutoksen yhteydessä, vähintään kuuden kuukauden välein ja jokaisella lääkärisä käynnillä.**

### Kasvu

Lapsilla on metyyllifenidaatin pitkäaikaiskäytön yhteydessä ilmoitettu hieman hidastunutta painonkehitystä ja pituuskasvun hidastumista.

Metyylifenidaatin vaikutusta lapsen lopulliseen pituuteen ja painoon ei tiedetä ja sitä tutkitaan parhaillaan.

**Potilaan kasvua pitää seurata metyyllifenidaattihoitoa aikana, ja pituus, paino ja ruokahalu pitää kirjata vähintään kuuden kuukauden välein lapsen kasvukäyrästään.** Jos potilas ei kasva tai hänen painonsa ei nouse odotusten mukaisesti, hoito voidaan joutua tilapäisesti keskeyttämään.

### Kouristuskohdaukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyllifenidaattia epilepsiaa sairastaville. Metyylifenidaatti saattaa madaltaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuksia, potilailla, joilla on ollut EEG-poikkeamia ilman kouristuskohdauksia, ja harvoin potilailla, joilla ei ole ollut kouristuskohdauksia tai EEG-poikkeamia. Jos kouristuskohdauksia ilmenee aiempaa useammin tai ensimmäistä kertaa, metyyllifenidaatin käyttö on lopetettava.

### Väärinkäyttö, virheellinen käyttö ja päihdekäyttöön luovuttaminen

Potilaita pitää seurata tarkoin metyyllifenidaatin mahdollisen päihdekäyttöön luovuttamisen, virheellisen ja väärinkäytön riskin varalta.

Metyylifenidaattia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on todettu lääkeaine- tai alkoholiriippuvuus, koska käyttöön voi liittyä väärinkäytön, virheellisen käytön ja päihdekäyttöön luovuttamisen mahdollisuus.

Pitkäaikainen metyyllifenidaatin väärinkäyttö voi aiheuttaa huomattavan toleranssin ja psyykkistä riippuvuutta, johon liittyy eriasteista epänormaalia käyttäytymistä. Psykoottisia episodeja voi ilmetä, etenkin parenteraalisen väärinkäytön yhteydessä.

Potilaan ikä, väärinkäyttöön liittyvät riskitekijät (kuten samanaikaisesti sairastettava uhmakkuus- tai käytöshäiriö ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), aiempi tai nykyinen päihdeiden väärinkäyttö pitäisi ottaa huomioon, kun harkitaan aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön hoitovaihtoehtoja. Tunne-elämältään epävakaiden, kuten aiemmin lääke- tai alkoholiriippuvuudesta kärsineiden potilaiden kohdalla on noudatettava varovaisuutta, koska tällaiset potilaat saattavat suurentaa annosta oma-aloitteisesti.

*Metyylifenidaatti ja muut stimulantit eivät välttämättä sovi sellaisille potilaille, joilla on suuri päihdeiden väärinkäytön riski ja heidän kohdallaan pitää harkita muuta kuin stimulanttihoitoa.*

### Hoidon lopettaminen

Lääkehoidon lopettamista on seurattava tarkoin, koska se voi tuoda esiin taustalla olevan masennuksen samoin kuin kroonisen ylivilkkauksen. Jotkut potilaat saattavat tarvita pitkäaikaista seurantaa.

Väärinkäytön lopettamista on seurattava tarkoin, koska vaikeaa masennusta voi ilmetä.

### Väsymystilat

Methyyliifenidaattia ei saa käyttää normaalien väsymystilojen ehkäisyyn eikä hoitoon.

### Apuaineet: galaktoosi- ja sakkaroosi-intoleranssi [täytetään soveltuvin osin kansallisesti]

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Metyyliifenidaattilääkemuodon valinta

Hoitava lääkäri valitsee hoitoon käytettävän metyyliifenidaattivalmisteen ja lääkemuodon potilaskohtaisesti, ja valinta riippuu vaikutuksen halutusta kestosta.

### Lääkeaineiden seulonta

Tämä valmiste sisältää metyyliifenidaattia, joka voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen amfetamiineille laboratoriotesteissä ja erityisesti immuunimääritysseulontatesteissä.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Metyyliifenidaatin käytöstä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta.

### Hematologiset vaikutukset

Metyyliifenidaatin turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä ei täysin tunneta. Jos potilaalle kehittyy leukopenia, trombosytopenia, anemia tai muita muutoksia, kuten vakavaan munuais- tai maksasairauteen viittaavia muutoksia, hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

### Maha-suolikanavan tukkeumat [täytetään soveltuvin osin kansallisesti]

Koska {**Kauppanimi**}-tabletti ei muotoudu eikä juurikaan muuta muotoaan maha-suolikanavassa, sitä ei tavallisesti pidä antaa potilaille, joiden maha-suolikanavassa on vaikea ahtauma (sairauden tai hoidon vuoksi) tai joilla on dysfagia tai huomattavia vaikeuksia niellä tabletteja. Harvinaisissa tapauksissa potilailla, joilla on todettu kuroumia, on ilmoitettu ahtaumaoireita muotoutumattomien depotvalmisteiden käytön yhteydessä.

Koska kyseessä on depottabletti, {**Kauppanimi**}-valmistetta saa antaa ainoastaan potilaille, jotka kykenevät nielemään tabletin kokonaisena. Potilaille pitää kertoa, että {**Kauppanimi**} on nieltävä kokonaisena nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa eikä murskata. Lääkeaine on liukenemattomassa kuoressa, joka on suunniteltu vapauttamaan lääkeainetta tietyllä nopeudella. Tabletin kuori poistuu elimistöstä, eikä potilaan tarvitse huolestua, vaikka hän joskus huomaisikin ulosteessaan jotain tabletin näköistä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ei tiedetä, miten metyyliifenidaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on siksi syytä noudattaa, kun metyyliifenidaattia käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa ja erityisesti silloin, jos näiden lääkkeiden terapeuttinen alue on kapea.

Sytokromi P450-entsyymit eivät osallistu metyyliifenidaatin metaboliaan kliinisesti merkittävässä määrin. Sytokromi P450:n indusorien ja estäjien ei odoteta vaikuttavan merkittävästi metyyliifenidaatin farmakokinetiikkaan. Käänteisesti metyyliifenidaatin d- ja l-enantiomeerit eivät myöskään merkittävästi estä sytokromi P450 1A2:ta, 2C8:ta, 2C9:ta, 2C19:ta, 2D6:ta, 2E1:ta tai 3A:ta.

On kuitenkin olemassa viitteitä siitä, että metyyliifenidaatti saattaa estää kumariiniantikoagulanttien, antikonvulsanttien (esim. fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin) ja joidenkin masennuslääkkeiden (trisyklisten masennuslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) metaboliaa. Kun metyyliifenidaattihoito aloitetaan tai lopetetaan, voi olla tarpeen muuttaa näiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annostusta ja määrittää plasman lääkeainepitoisuus (ja kumariinin osalta hyytymisajan).

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

#### Verenpainelääkkeet

Metyyliifenidaatti voi heikentää verenpainelääkkeiden vaikutusta.

#### Käyttö verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metyyliifenidaattia muiden myös verenpainetta kohottavien lääkkeiden kanssa (ks. myös kohdat joissa kerrotaan kardiovaskulaarisista ja aivoverenkiertohäiriöistä kohdassa 4.4).

Mahdollisen verenpaine kriisin vaaran vuoksi metyyliifenidaatin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joita hoidetaan (parhaillaan tai edeltävien kahden viikon aikana) epäselektiivisillä irreversiibeillä MAO:n estäjillä (ks. kohta 4.3).

#### Alkoholi

Alkoholi voi pahentaa psykoaktiivisten lääkkeiden, myös metyyliifenidaatin, keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi potilaiden on suositeltavaa olla käyttämättä alkoholia hoidon aikana.

#### Halogenoidut anesteetit

Kirurgisen toimenpiteen aikana on verenpaineen äkillisen kohoamisen riski. Jos potilaalle on suunniteltu kirurginen toimenpide, metyyliifenidaattihoito pitäisi keskeyttää toimenpidepäiväksi.

#### Keskushermostoon vaikuttavat alfa-2-agonistit (esim. klonidiini)

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien äkkikuolemia, on raportoitu, kun metyyliifenidaattia on käytetty samanaikaisesti klonidiinin kanssa. Metyyliifenidaatin ja klonidiinin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien alfa-2-agonistien yhteiskäytön turvallisuutta ei ole järjestelmällisesti arvioitu.

#### Dopaminergiset lääkkeet

Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi, kun metyyliifenidaattia käytetään samanaikaisesti dopaminergisten lääkkeiden, kuten psykoosilääkkeiden, kanssa. Koska metyyliifenidaatin hallitseva vaikutusmekanismi on solun ulkopuolisen dopamiinipitoisuuden kohottaminen, metyyliifenidaatin käyttöön saattaa liittyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti

suorien ja epäsuorien dopamiiniagonistien kanssa (mukaan lukien dopa ja trisykliset masennuslääkkeet) tai yhdessä dopamiiniantagonisteja sisältävien psykoosilääkkeiden kanssa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tietoja metyyllifenidaatin käytöstä raskaana oleville naisille on vähän.

Vastasyntyneen kardiorespiratorista toksisuutta ja erityisesti sikiön takykardiaa ja hengitysvaikeuksia on ilmoitettu spontaaniraporteissa.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta vain emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Metyyllifenidaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkäri totea hoidon siirtämisen saattavan aiheuttaa suuremman riskin raskaudelle.

##### Imetys

Metyyllifenidaattia on löydetty metyyllifenidaattihoitoa saaneen naisen äidinmaidosta.

Yhdessä tapauksessa imeväisikäisellä lapsella todettiin yksilöimätöntä painon laskua altistuksen aikana, mutta lapsi toipui ja paino nousi sen jälkeen, kun äiti lopetti metyyllifenidaattihoiton. Mahdollista riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Päätös lopettaa imettäminen tai lopettaa metyyllifenidaattihoito tai pidäytyä metyyllifenidaattihoidosta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä koituva hyöty lapselle ja lääkehoidosta koituva hyöty äidille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metyyllifenidaatti voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, mukaan lukien akkomodaatiovaikeuksia, kahtena näkemistä ja näön hämärtymistä. Sillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta pitää varoittaa näistä mahdollisista vaikutuksista ja häntä on kehotettava välttämään mahdollisesti vaaraa aiheuttavia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos hänellä ilmenee tällaisia vaikutuksia.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty {Kauppanimi}-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja muilla metyyllifenidaattihydrokloridivalmisteilla ilmoitetut haittavaikutukset. Jos {Kauppanimi}-valmisteella ilmoitettujen ja metyyllifenidaattivalmisteilla ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyksissä oli eroja, valittiin molemmista tietokannoista se, jossa esiintymistiheys oli suurempi.

Esiintymistiheydet:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä                       | Haittavaikutus              |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | Esiintymistiheys            |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
|                                       | Hyvin yleinen               | Yleinen                                                                                                                              | Melko harvinainen                                                                                                                                                         | Harvinaisen                               | Hyvin harvinainen                                                                                                                              | Tuntematon                                                                                                                                          |
| <b>Infektiot</b>                      |                             | Nasofaryngiitti                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
| <b>Veri ja imukudos</b>               |                             |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |                                           | Anemia, leukopenia, trombositopenia, trombositopeninen purppura                                                                                | Pansytopenia                                                                                                                                        |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>             |                             |                                                                                                                                      | Yliherkkyysoireet kuten angioedeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelit, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma |                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus*</b> |                             | Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu, hieman heikentynyt painonkehitys ja pituuskasvun hidastuminen pitkäaikaiskäytössä lapsilla* |                                                                                                                                                                           |                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |
| <b>Psyykkiset häiriöt*</b>            | Unettomuus, hermostuneisuus | Anoreksia, tunteiden latistuminen, aggressio*, kiihtyneisyys*, ahdistuneisuus*, masennus*, ärtyneisyys, poikkeava käytös             | Psykoottiset häiriöt*, kuulo-, näkö ja tuntohäiriöt*, viikaisuus, itsemurha-ajatukset*, mielialan muutos, mielialan vaihtelut, levottomuus, itkuisuus, nykimisoreet*,     | Mania*, desorientaatio, sukuvietin häiriö | Itsemurhayritys (myös toteutunut itsemurha)*, ohimenevä masentuneisuus*, poikkeavat ajatukset, apatia, itseään toistava käytös, ylikeskittymis | Harhat*, ajatushäiriöt*, sekavuustila, väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu, useammin välittömästi lääkeainetta vapauttavilla lääkemuodoilla |

| Elinjärjestelmä      | Haittavaikutus   |                                                                         |                                                                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |
|----------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | Esiintymistiheys |                                                                         |                                                                                  |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |
|                      | Hyvin yleinen    | Yleinen                                                                 | Melko harvinainen                                                                | Harvinaisen                                        | Hyvin harvinainen                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tuntematon                                                                                                                                                        |
|                      |                  |                                                                         | nykimisoireiden tai Touretten oireyhtymän paheneminen*, liikavalppaus, unihäiriö |                                                    | nen                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                   |
| <b>Hermosto</b>      | Päänsärky        | Heitehuimaus, dyskinesia, psykomotorin en hyperaktiivisuus, uneliaisuus | Sedaatio, vapina                                                                 |                                                    | Kouristukset, koreoatetoidiset liikkeet, aivoinfarktista johtuva neurologinen puutostila (RIND), maligni neuroleptioireyhtymä(NM S; raportit oli huonosti dokumentoitu ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyllifenidaatin vaikutus on epäselvä). | Aivoverenkiertohäiriöt* (kuten vaskuliitti, aivoverenvuoto, aivoverenkiertotapahtumat, aivovaltimotulehdus, aivovaltimotukos), Grand mal -kouristukset*, migreeni |
| <b>Silmät</b>        |                  |                                                                         | Kahtena näkeminen, näön hämärtäminen                                             | Akkomodaatiovaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                   |
| <b>Sydän*</b>        |                  | Rytmihäiriö, takykardia, sydämentykytyk                                 | Rintakipu                                                                        | Rasitusrintakipu                                   | Sydänpysähdys, sydäninfarkti                                                                                                                                                                                                                                                           | Supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit                                                                                     |
| <b>Verisuonisto*</b> |                  | Kohonnut verenpaine                                                     |                                                                                  |                                                    | Aivovaltimotulehdus ja/tai -tukos, raajojen kylmyys, Raynaud'n oireyhtymä                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   |

|                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                           |                                           |                                               |                                                                                          |                                          |
|------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>      |  | Yskä, nielun ja kurkunpään kipu                                                                                                                                                                                                           | Hengenahdistus                            |                                               |                                                                                          |                                          |
| <b>Ruoansulat uselimistö</b>                         |  | Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, mahavaivat ja oksentelu<br><u>[täytetään soveltuvin osin kansallisesti]</u> –<br>”nämä ilmenevät useimmiten hoidon alussa ja niitä helpottaa ruoan nauttiminen yhdessä lääkkeen kanssa”, suun kuivuminen | Ummetus                                   |                                               |                                                                                          |                                          |
| <b>Maksa ja sappi</b>                                |  |                                                                                                                                                                                                                                           | Maksaentsyymien rvojen nousu              |                                               | Poikkeava maksan toiminta, kuten maksakooma                                              |                                          |
| <b>Iho ja ihonalainen kud os</b>                     |  | Hiustenlähtö, kutina, ihottuma, nokkosihottuma                                                                                                                                                                                            | Angioedeema, vesirakkulat, hilseilyoireet | Liikahikoilu, makulaarinen ihottuma, eryteema | Erythema multiforme, hilseilevä ihotulehdus, samoilla ihoalueilla toistuva lääkeihottuma |                                          |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 |  | Nivelkipu                                                                                                                                                                                                                                 | Lihaskipu, lihasnykäykset                 |                                               | Lihaskrampit                                                                             |                                          |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                       |  |                                                                                                                                                                                                                                           | Verivirtsaisuus                           |                                               |                                                                                          |                                          |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |  |                                                                                                                                                                                                                                           |                                           | Gynekoma stia                                 |                                                                                          |                                          |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |  | Kuume, kasvun hidastuminen pitkäkestoisen käytön yhteydessä                                                                                                                                                                               | Rintakipu, väsymys                        |                                               | Äkillinen sydänkuolema*                                                                  | Rintakehän vaivat, erittäin korkea kuume |

|                    |  |                                                                                |                                               |  |                                                                                                                                  |  |
|--------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                    |  | <b>lapsilla*</b>                                                               |                                               |  |                                                                                                                                  |  |
| <b>Tutkimukset</b> |  | Verenpaineen ja sydämen sykkeen muutokset (yleensä kohoaminen)*, painon lasku* | Sydämen sivuääni*, maksaentsyymiarvojen nousu |  | Suurentunut alkaliinifosfaattiarvo, veren bilirubiiniarvon nousu, verihiutaleiden määrän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama |  |

\* Ks. kohta 4.4

#### 4.9 Yliannostus

Metyylifenidaatin pitkäkestoinen vapautuminen tästä lääke muodosta pitää ottaa huomioon yliannostusta hoidettaessa.

##### Merkit ja oireet

Pääasiassa keskushermoston ja sympaattisen hermoston ylikiihottumisesta johtuvia akuutin yliannostuksen oireita voivat olla oksentelu, agitaatio, vapina, hyperrefleksia, lihasten nykiminen, kouristukset (joita voi seurata kooma), euforia, sekavuus, aistiharhat, delirium, hikoilu, kasvojen punoitus, päänsärky, hyvin korkea kuume, takykardia, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, hypertensio, silmien mustuaisten laajeneminen ja limakalvojen kuivuminen.

##### Hoito

Metyylifenidaatin yliannostuksen hoitoon ei ole erityistä vasta-ainetta.

Hoito käsittää asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet.

Potilasta on suojattava itse aiheutetuilta vammoilta ja ulkoisilta ärsykkeiltä, jotka voisivat lisätä ylikiihottuneisuutta entisestään. Jos merkit ja oireet eivät ole liian vaikeita ja potilas on tajuissaan, mahan sisältö voidaan tarvittaessa tyhjentää oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Ennen mahahuuhtelua mahdollinen agitaatio ja kouristukset on saatava hallintaan ja hengitystiet on pidettävä avoinna. Lääkeaine voidaan poistaa suolistosta myös antamalla aktiivihiiltä ja ulostuslääkettä. Vaikean myrkytystilan yhteydessä voidaan ennen mahahuuhtelua antaa huolellisesti titrattu annos bentsodiatsepiinia.

Tehohoitoa on annettava riittävän verenkierron ja hengityksen ylläpitämiseksi; hyvin korkea kuume saattaa vaatia potilaan viilentämistä ulkoisesti.

Peritoneaalidialyysin tai hemodialyysin tehoa metyylyfenidaatin yliannostuksen hoidossa ei ole osoitettu.

#### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

##### Karsinogeenisuus

Rotalla ja hiirellä tehdyissä elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin pahanlaatuisten maksakasvaimien lisääntymistä vain uroshiirillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Metylfenidaatti ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin terapeuttisten annosten pieninä kerrannaisina.



#### Raskaus, alkion/sikiön kehitys

Metyylifenidaattia ei pidetä teratogeenisena rotille ja kaniineille. Rotilla todettiin sikiötoksisuutta (eli koko poikueen menetyksiä) ja emotoksisuutta emolle haitallisilla annoksilla.

## **PAKKAUSSELOSTE**

...[ ]...

## **1. MITÄ METYYLIFENIDAATTI ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

...[ ]...

Metyylifenidaattia käytetään yli 6-vuotiaiden lasten ja nuorten tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön hoidossa, kun muu kuin lääkehoito on osoittautunut yksin käytettynä riittämättömäksi.

Metyylifenidaattia käytetään yhdessä muiden hoitomuotojen kanssa osana kokonaisvaltaista hoito-ohjelmaa. Kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan kuuluu tavallisesti psykologisia, koulutuksellisia ja sosiaalisia toimia sekä lääkehoitoa, ja se on tarkoitettu vakauttamaan tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä sairastavien, erilaisista oireista kärsivien lasten tilaa. Oireisiin saattaa sisältyä taustalla oleva krooninen lyhyt keskittymiskyky, häirittevyys, emotionaalinen horjuvuus, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea hyperaktiivisuus, lievät neurologiset merkit ja epänormaali aivosähkökäyrä (EEG). Oireisiin saattaa liittyä oppimishäiriöitä. Diagnoosia ei voida tehdä yksinomaan yhden tai useamman oireen perusteella. Riittävään diagnoosiin vaaditaan lääketieteellisten sekä erityisten psykologisten, koulutuksellisten ja sosiaalisten resurssien käyttöä.

**Metyylifenidaattihoito on aloitettava ja sitä on annettava lasten ja/tai nuorten käyttäytymishäiriöiden asiantuntijan valvonnassa.**

Metyylifenidaattihoitoa ei ole tarkoitettu kaikille tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä sairastaville lapsille, ja lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen on perustuttava erittäin perusteelliseen arvioon lapsen oireiden vaikeudesta ja kroonisuudesta suhteessa lapsen ikään. Metyylifenidaattia on aina käytettävä hyväksytyn käyttöaiheen sekä lääkkeen määräämistä ja diagnosointia koskevien ohjeiden mukaisesti.

...[ ]...

## 2. Ennen kuin otat metyyllifenidaattia

...[ ]...

### Älä ota metyyllifenidaattia, jos

- olet tai lapsesi on allerginen metyyllifenidaatille tai valmisteeseen jollekin muulle aineelle.
- sairastat tai lapsesi sairastaa glaukoomaa (silmänpainetauti)
- sairastat tai lapsesi sairastaa feokromosytoomaa (lisämunuaisen kasvain)
- käytät tai lapsesi käyttää masennuksen hoitoon monoamiini-oksidaasin inhibiittoreita, olet ottanut tai lapsesi on ottanut niitä edellisten 14 vuorokauden aikana
- kärsit tai lapsesi kärsii kilpirauhasen toimintahäiriöistä
- sairastat tai lapsesi sairastaa anorexia nervosaa tai anorektisia häiriöitä
- sairastat tai lapsesi sairastaa masennusta, kärsitte mielialahäiriöistä tai maniaasta tai teillä on itsemurha-ajatuksia
- kärsit tai lapsesi kärsii psykoottisista oireista, skitsofreniasta tai psykopaattisesta tai rajatilapersoonallisuushäiriöstä.
- sinulla tai lapsellasi on diagnosoitu tai taustalla oleva vakava ja jaksoittainen (tyypin I) maanis-depressiivinen mielialahäiriö
- kärsit tai lapsesi kärsii sydämen toimintahäiriöistä, kuten taustalla olevista sydänkohtauksista, epäsäännöllisestä sydämen lyöntitiheydestä, rintakivuista ja epämukavuudentunteista rinnassa, sydämen vajaatoiminnasta, sydänsairauksista tai syntyessä havaituista merkittävistä häiriöistä sydämen rakenteessa tai toiminnassa.
- kärsit tai lapsesi kärsii erittäin korkeasta verenpaineesta tai verisuonten ahtautumasta, joka saattaa johtaa kipuihin käsivarsissa ja sääriässä
- olet kärsinyt tai lapsesi on kärsinyt serebrovaskulaarisesta häiriöstä, kuten aivohalvauksesta, aivojen valtimonpullistumasta tai verisuoniin liittyvistä poikkeavuuksista, mukaan lukien aivojen verisuonitulehdus

Metyyllifenidaattia ei ole hyväksytty tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä sairastavien aikuisten hoitoon.

Metyyllifenidaattia ei pidä antaa alle 6-vuotiaille lapsille eikä iäkkäille potilaille, koska lääkevalmisteen turvallisuutta ja hyödyllisyyttä ei ole osoitettu näissä ikäryhmissä.

### Käsittele metyyllifenidaattia varovasti ja kerro lääkärille, jos

- sinua tai lastasi on kehoitettu ottamaan näitä tabletteja yli 12 kuukauden ajan (ks. alla oleva pitkäaikaista käyttöä koskeva osio 3)
- sinä lähestyt tai lapsesi lähestyy murrosikää
- sinä aiot tai lapsesi aikoo keskeyttää metyyllifenidaatin käytön, koska lääkäri saattaa haluta tarkkailla lastasi masennuksen varalta
- sinä kärsit tai lapsesi kärsii sydänsairaudesta tai muusta vakavasta sydämen toimintahäiriöstä
- sinulla tai lapsellasi on esiintynyt kohtauksia (kouristuksia, epilepsiaa) tai poikkeavia aivosähkökäyriä (elektroenkefalogrammeja)
- sinulla tai lapsellasi on korkea verenpaine.
- sinulla tai lapsellasi on maksan tai munuaisten toimintahäiriöitä.
- sinulla tai lapsellasi on psyykkisiä häiriöitä.
- sinulla tai lapsellasi on motorisia tai äänellisiä pakkoliikkeitä (vaikeasti hallittavaa, toistuvaa kehon osien nykimistä tai toistuvia ääniä ja sanoja)
- sinulla tai lapsellasi on näkö-, kuulo- tai tuntoharhoja (aistiharhat)
- sinä uskot tai lapsesi uskoo epätodellisiin asioihin (harhakuvitelmat)
- sinä tunnet tai lapsesi tuntee olonsa epätavallisen epäluuloiseksi (vainoharhaisuus)
- sinulla tai lapsellasi esiintyy mielialanvaihteluita, kuten kiihkeitä tai impulsiivisia ajatuksia, joita seuraavat ärtyisyyden tai emotionaalisen ja sosiaalisen sisäänpääntäytyneisyyden tunteet.
- sinulla tai lapsellasi ilmenee itsemurha-ajatuksia tai itsemurhakäyttäytymistä
- sinä tunnet itsesi tai lapsesi tuntee itsensä masentuneeksi tai syylliseksi
- sinä tunnet itsesi tai lapsesi tuntee itsensä kiihtyneeksi, ahdistuneeksi tai pingottuneeksi

- sinulla tai lapsellasi esiintyy uutta tai pahenevaa hyökkäävää tai vihamielistä käytöstä

**Kerro lääkärille ennen hoitoa, jos sinulla tai lapsellasi on ollut yllä mainittuja tiloja tai oireita.**

**Lääkäri tarkistaa ennen metyylifenidaattihoidon aloittamista seuraavat asiat:**

Jotta lääkäri voisi päättää, sopiiko metyylifenidaattihoito sinulle tai lapsellesi, hän keskusteleekin kanssanne seuraavista asioista:

- sinun tai lapsesi käyttämästä lääkityksestä
- muista lääketieteellisistä tiloista (kuten sydänsairauksista), joita sinulla, lapsellasi tai suvussasi saattaa olla.
- siitä, onko suvussasi esiintynyt äkillisiä selittämättömiä kuolemantapauksia.
- sinun tai lapsesi tunteista: pidätkö esimerkiksi itseänne emotionaalisina, onko teillä omituisia ajatuksia tai onko teillä ollut tällaisia tunteita aiemmin.
- mielenterveysongelmista, psyykkisistä häiriöistä tai käyttäytymishäiriöistä, joita sinulla, lapsellasi tai muilla perheenjäsenillä on tai on ollut aiemmin. Lääkäri keskusteleekin erityisesti siitä, oletko sinä tai onko lapsesi vaarassa sairastua maanis-depressiiviseen mielialahäiriöön. Siihen liittyy psyykkisten sairauksien historian sekä suvun itsemurhahistorian, maanis-depressiivistä häiriötä ja masennusta koskevan historian tarkistaminen.
- sinun tai lapsesi pituuden ja painon, sydämen lyöntitiheyden ja verenpaineen mittaamisesta ja niiden merkitsemisestä taulukkoon.
- siitä, onko suvussa esiintynyt aiemmin nykimishäiriöitä.

On tärkeää antaa kaikki tiedot, jotta lääkäri voi päättää, onko metyylifenidaatti oikea lääkevalmiste sinulle tai lapsellesi. Lääkäri saattaa päättää, että sinulle tai lapsellesi on tehtävä muita lääketieteellisiä kokeita ennen kuin sinä tai lapsesi voitte ottaa lääkettä.

### **Muiden lääkevalmisteiden otto**

Kerro lääkärillesi apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jos sinä käytät tai lapsesi käyttää muita lääkkeitä, metyylifenidaatti saattaa vaikuttaa siihen, miten hyvin muut lääkkeet vaikuttavat, tai se saattaa aiheuttaa sivuvaikutuksia. Jos sinä tai lapsesi käytätte parhaillaan seuraavia lääkkeitä, tarkista asia lääkäriltä ennen metyylifenidaatin käyttöä:

- Ei-selektiiviset, irreversiibelit monoamiini-oksidaasin inhibiittorit (käytetään masennuksen hoitoon)
- Vasopressoriaineet (lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa verenpaineen kohoamista)
- Lääkevalmisteet, joita käytetään verenpaineen alentamiseen, esimerkiksi klonidiini, guanetidiini, verapamiili, propranololi jne.
- Eräät yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, jotka sisältävät verenpaineeseen mahdollisesti vaikuttavia aineita, joten on tärkeää tarkistaa asia apteekista näitä valmisteita ostettaessa.
- Masennuslääkkeet, mukaan lukien amitriptyliini, imipramiini ja fluoksetiini sekä paroksetiini
- Epilepsialääkkeet (antikonsulantit) (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni jne)
- lääkkeet, jotka ohentavat verta ja auttavat ehkäisemään veritulppien muodostumista (verenohennuslääkkeet, esim. varfariini)
- dopaminergiset lääkkeet, mukaan lukien antipsykootiset lääkkeet

Jos suunnitellaan leikkausta, jossa käytetään halogenoitua nukutusainetta (eräs nukutusainetyyppi), sinun tai lapsesi ei pidä ottaa metyyllifenidaattia leikkauspäivänä, koska se saattaa aiheuttaa äkillistä verenpaineen kohoamista leikkauksen aikana.

### **Huume-testaus**

Tämä lääkevalmiste saattaa antaa positiivisen tuloksen huume-testauksen yhteydessä.

Jos epäilet, että jokin sinun tai lapsesi käyttämä lääkevalmiste sisältyy yllä olevaan luetteloon, tarkista asia lääkäriltäsi tai apteekista ennen metyyllifenidaatin käyttöä.

*{Sisällytetään muiden kuin pitkävaikutteisten metyyllifenidaattisekoitusten pakkausselosteeseen:}*

### **"Metyylifenidaatin otto ruoan ja juoman kanssa**

Metyylifenidaatin ottaminen ruoan kanssa saattaa lievittää vatsakipuja, pahoinvointia tai oksentelua."

### **Metyylifenidaatin otto alkoholin kanssa**

Sinun tai lapsesi ei pidä juoda alkoholia ottaessaan tätä lääkevalmistetta, sillä alkoholi saattaa pahentaa lääkkeen sivuvaikutuksia. Muista, että jotkin ruoat ja lääkevalmisteet sisältävät alkoholia.

### **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille tai apteekkiin ennen metyyllifenidaatin käyttöä, jos:

- sinä olet tai lapsesi on seksuaalisesti aktiivinen. Lääkäri keskustelee kanssanne ehkäisystä.
- sinä olet tai lapsesi on raskaana tai epäilette raskautta. Lääkärisi päättää, pitäisikö sinun tai tyttäresi käyttää metyyllifenidaattia.
- sinä imetät tai lapsesi imettää, tai imetys on suunnitteilla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että metyyllifenidaatti siirtyy ihmisen rintamaitoon. Näin ollen lääkäri päättää, pitäisikö sinun tai tyttäresi imettää metyyllifenidaatin käytön aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Metyylifenidaatin käytettäessä saattaa ilmetä huimausta, unisuutta ja näkökyvyn häiriöitä. Jos ilmenee tällaisia sivuvaikutuksia, saattaa olla vaarallista suorittaa riskialttiita toimia, kuten autolla tai pyörällä ajaminen, koneiden käyttö tai puissa kiipeily, kunnes olet varma, että se ei ole haitallista sinulle tai lapsellesi.

### **Tärkeää tietoa metyyllifenidaatin sisältämistä aineista**

*{Täytetään tarvittaessa kansallisella tasolla}*

...[ ]...

### **3. MITEN metyyllifenidaattia <OTETAAN> <KÄYTETÄÄN>**

...[ ]...

Lääkäri tekee useita kokeita ennen hoidon aloittamista, annoksen muuttamisen yhteydessä ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisen vierailun yhteydessä. Näin varmistetaan, että metyyllifenidaattihoito on edelleen hyväksyttävää, turvallista ja hyödyllistä. Kokeet ovat seuraavat:

- Verenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden mittaaminen sekä niiden merkitseminen taulukkoon aina, kun annosta muutetaan, ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisen vierailun yhteydessä.
- Pituuden ja painon mittaaminen sekä ruokahalua koskevien tietojen merkitseminen taulukkoon aina, kun annosta muutetaan, ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisen vierailun yhteydessä.
- Psykkisten oireiden arviointi aina, kun annosta muutetaan, ja sen jälkeen vähintään kuuden kuukauden välein tai jokaisen vierailun yhteydessä.

### **Annostus**

Metyylifenidaattia on annosteltava hoidon alussa huolellisesti. Annostelu on aloitettava pienimmästä mahdollisesta annoksesta.

<<Ota> <käytä> aina metyyllifenidaattia täsmälleen niin kuin lääkäri on neuvonut. Tarkista <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos et ole varma sen käytöstä.> <Tavanomainen annos on...>

**Jos sinun tai lapsesi vointi ei parane tämän lääkevalmisteen avulla, lääkäri saattaa päättää, että tarvitaan toisenlaista hoitoa. Kerro lääkärille, ellei lapsesi tilassa ole tapahtunut parannusta kuukauden metyyllifenidaattihoiton jälkeen.**

### **Pitkäaikainen hoito**

Metyylifenidaattihoitoa ei tarvitse määrätä epämääräiseksi ajaksi. Jos metyyllifenidaattia otetaan yli vuoden ajan, lääkärin pitäisi keskeyttää metyyllifenidaattihoito lyhyeksi ajaksi kerran vuodessa tarkistaakseen, tarvitaanko lääkettä edelleen. Sinä saatat tai lapsesi saattaa edelleen havaita lääkityksestä olleen hyötyä, kun metyyllifenidaattihoito keskeytetään väliaikaisesti tai pysyvästi. Näin saattaa tapahtua koulun loma-aikana.

Pitkäaikaista (yli 12 kuukauden) hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava jatkuvasti huolellisesti, etenkin kardiovaskulaarisen tilan, kasvun, ruokahalun tai aiempien psyykkisten oireiden uusiutumisen tai pahenemisen varalta

### **Väärinkäyttö**

Lastasi on tarkkailtava metyyllifenidaatin laittomiin tarkoituksiin suuntaamisen, väärinkäytön ja käyttöaiheen vastaisen käytön varalta. Metyylifenidaatin pitkäaikainen väärinkäyttö saattaa johtaa ilmeiseen vastustuskykyyn, psykologiseen riippuvuuteen, poikkeavaan käytökseen ja psykoottisiin kausiin. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain sinulle tai lapsellesi. Sitä saa määrätä vain lääkäri, ja näin ollen sitä ei saa antaa kenellekään muulle. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin lapsellasi.

### **Jos <otat> <käytät> enemmän metyyllifenidaattia kuin sinun pitäisi**

Jos sinä otat tai lapsesi ottaa liian paljon tabletteja, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan tapaturmaosastoon ja kerro, kuinka monta tablettia on otettu.

Yliannostuksen merkit saattavat olla muun muassa seuraavat: oksentelu, kiihtymys, tärinä, lisääntyneet hallitsemattomat liikkeet, lihasnykäykset, kohtaukset (joita saattaa seurata kooma), äärimmäisen onnellisuuden tunne, sekavuus (vaikea sekavuus), aistiharhat (epätodellisten asioiden näkeminen, tunteminen tai kuuleminen), hikoilu, punastuminen, päänsärky, korkea kuume, muutokset sydämen lyöntitiheydessä (hidas, nopea tai epäsäännöllinen), korkea verenpaine, laajentuneet pupillit sekä nenän ja suun kuivuminen.

### **Jos unohdat <ottaa> <käyttää> metyyllifenidaattia**

<sinun tai lapsesi pitäisi ottaa seuraava annos, kun on aika ottaa se. Älä koskaan ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi <tabletin> <annoksen> <...>.>

### **Jos lopetat metyyllifenidaatin <oton> <käytön>**

Tablettien ottamista ei pidä lopettaa yhtäkkiä. Sinun on noudatettava lääkärin ohjeita tarkasti. Keskeyttämistä on valvottava huolellisesti, sillä se saattaa paljastaa masennuksen sekä kroonisen liika-aktiivisuuden.

<Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny <lääkärisi> <tai> <apteekin> puoleen.>

## **4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET**

Kuten kaikki lääkkeet, metyyliifenidaatti voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistodennäköisyyden mukaan ryhmiteltyinä:

Hyvin yleinen (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

Yleinen (useammalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta ja harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

Melko harvinainen (useammalla kuin yhdellä henkilöllä tuhannesta ja harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta)

Harvinainen (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta ja harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä tuhannesta)

Hyvin harvinainen (harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

Ei tunneta (ei mahdollista arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat hermostuneisuus, unettomuus ja päänsärky.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla **vakavia**. Jos sinulla ilmenee alla mainittuja haittavaikutuksia tai olet huolissasi niistä, **kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin**:

- vaikeat muutokset mielialassa tai persoonallisuudessa
- mania
- psykoottiset häiriöt, muun muassa näkö-, tunto- tai kuuloharhat tai harhakuvitelmat
- sydämentykytykset, selittämätön pyöräyttävä rintakipu, hengenahdistus (nämä saattavat joskus olla merkkejä sydänsairaudesta)
- halvaus tai liikkeiden ja näön huononeminen, puhevaikeudet (nämä saattavat olla oireita aivojen verisuonitulehduksesta).

### **Vaikutukset kasvuun ja kypsymiseen**

Pitkäaikaisesti käytettynä metyyliifenidaatti saattaa aiheuttaa joillakin lapsilla kasvun (painonnousun ja/tai pituuskasvun) hidastumista. Lääkäri tarkkailee siis huolellisesti sinun tai lapsesi pituutta ja painoa sekä syömistä. Jos sinun tai lapsesi pituuskasvu tai painonnousu ei vastaa odotuksia, sinun tai lapsesi metyyliifenidaattihoito saatetaan keskeyttää lyhyeksi ajaksi.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

### **Infektiot ja loistartunnat**

Yleinen: nenän ja nielun tulehdus

### **Veri ja imukudos**

Hyvin harvinainen: anemia, leukopenia, trombositopenia, trombositopeeninen purppura

Tuntematon: pansytopenia

### **Immuunijärjestelmä**

Melko harvinainen: yliherkkyysoireet, kuten angioneuroottinen edeema, anafylaktiset reaktiot, aurikulaarinen turvotus, vesikkelit, hilseilyoireet, nokkosihottuma, kutina, ihottumat ja äkillinen ihottuma.

### **Metabolia ja ravitsemus\***

Yleinen: anoreksia, heikentynyt ruokahalu, kohtalaisesti hidastunut painonnousu ja pituuskasvu pitkäaikaisen käytön yhteydessä lapsilla\*



### **Psyykkiset häiriöt\***

Hyvin yleinen: unettomuus, hermostuneisuus

Yleinen: anoreksia, mielialan horjuvuus, hyökkäävyys\*, kiihtymys\*, ahdistuneisuus\*, masentuneisuus\*, ärtyneisyys, poikkeava käytös

Melko harvinainen: psykoottiset häiriöt\*, kuulo-, näkö- ja tuntoharhat\*, viha, itsemurha-ajatukset\*, mielialan muutokset, mielialanvaihtelut, levottomuus, itkuisuus, nykimishäiriö\*, aiemmin ilmenneen nykimishäiriön tai Touretten oireyhtymän paheneminen\*, ylivirittyneisyys, unihäiriöt

Harvinainen: mania\*, orientaatiohäiriöt, sukupuolivietin häiriöt

Hyvin harvinainen: itsemurhayritys (myös toteutettu itsemurha)\*, ohimenevä masentuneisuus\*, poikkeava ajattelu, apatia, toistuva käytös, liiallinen keskittyminen

Ei tunneta: harhakuvitelmat\*, ajatushäiriöt\*, sekavuustila

### **Keskushermoston toimintahäiriöt**

Hyvin yleinen: päänsärky

Yleinen: huimaus, liikuntahäiriöt, psykomotorinen hyperaktiivisuus, uneliaisuus

Melko harvinainen: sedaatio, vapina

Hyvin harvinainen: kouristukset, koreaattiset ja atetoottiset liikkeet, korjautuva iskeeminen neurologinen puutos

Pahanlaatuinen neuroleptinen oireyhtymä (NMS). (Ilmoitukset olivat huonosti tehtyjä, ja useimmissa tapauksissa potilaat saivat myös muita lääkkeitä, joten metyyylifenidaatin osuus on epäselvä.)

Ei tunneta: serebrovaskulaariset häiriöt\* (mukaan lukien verisuonitulehdus, aivoverenvuodot, serebrovaskulaariset tapaturmat, aivovaltimotulehdus, tukos aivoissa), grand mal -kouristukset\*, migreeni

### **Silmät**

Melko harvinainen: kahtena näkeminen, näön hämärtyminen,

Harvinainen: silmän mukautumisen vaikeudet, mydriaasi, näkökyvyn häiriö

### **Sydän\***

Yleinen: rytmihäiriöt, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytys

Melko harvinainen: rintakipu

Harvinainen: angina pectoris

Hyvin harvinainen: sydänpysähdys, myokardiaalinen infarkti

Ei tunneta: supraventrikulaarinen takykardia, bradykardia, kammiolisälyönnit, lisälyönnit

### **Verisuonisto\***

Yleinen: kohonnut verenpaine

Melko harvinainen:

Hyvin harvinainen: aivovaltimotulehdus ja/tai tukos aivoissa, raajojen kylmyys, Raynaud'n oireyhtymä

### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Yleinen: yskä, nielun tai kurkunpään kipu

Melko harvinainen: hengenahdistus

### **Ruoansulatuselimistö**

Yleinen: vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, vatsavaivat ja oksentelu – {sisällytetään muiden kuin pitkävaikutteisten sekoitusten pakkausselosteisiin:} "näitä esiintyy yleensä hoidon alussa, ja niitä voidaan lievittää nauttimalla samanaikaisesti ruokaa", suun kuivuminen.

Melko harvinainen: ummetus

### **Maksa ja sappi**

Melko harvinainen: kohonnut maksaentsyymi-arvot

Hyvin harvinainen: maksan poikkeava toiminta, mukaan lukien maksakooma

### **Iho ja ihonalainen kudος**

Yleinen: kaljuus, kutina, ihottuma, nokkosihottuma

Melko harvinainen: angioneuroottinen edeema, vesikellot, hilseilyoireet

Harvinainen: liikkahikoilu, täpläinen ihottuma, eryteema

Hyvin harvinainen: monimuotoinen punavihoittuma, hilseilevä ihotulehdus, pysyvä lääkeainehottuma

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Yleinen: nivelkipu

Melko harvinainen: lihaskipu, lihasnykäykset

Hyvin harvinainen: lihaskouristukset

### **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko harvinainen: verivirtsaisuus

### **Lisääntymiselimistö ja rinnat**

Harvinainen: Gynekomastia

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Yleinen: kuume, pituuskasvun hidastuminen lasten pitkäaikaishoidon yhteydessä\*

Melko harvinainen: rintakipu, väsymys

Hyvin harvinainen: äkillinen sydänkuolema\*

Ei tunneta: rintakehän vaivat, korkea kuume

### **Tutkimukset**

Yleinen: muutokset verenpaineessa ja sydämen lyöntitiheydessä (tavallisesti nousu)\*, painon lasku\*

Melko harvinainen: sydämen sivuääni\*, kohonnut maksaentsyymiarvo

Hyvin harvinainen: kohonnut alkalinen fosfataasiarvo, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen, verihiutalemäärän pieneneminen, valkosolumäärän poikkeama

Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä selosteessa, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

...[ ]...

**LIITE IV**  
**MYYNTELUVAN EHDOT**

## MYYNTELUVAN EHDOT

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, joita viitejäsenvaltio koordinoi tarvittaessa, on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

### Tuotetiedot

#### Pakkausseloste

Myyntiluvan haltijoiden on yhdenmukaistettava pakkausselosteen asiaankuuluvaa sanamuotoa niin, että se vastaa valmisteyhteenvedon ehdotettuja muutoksia. Lääkevalmistekomitean hyväksymää pakkausselosteen sanamuotoa on tarkistettava sen luettavuuden parantamiseksi potilaan kannalta, mitä käyttäjien avulla myös testataan.

### Kardiovaskulaariset ja serebrovaskulaariset vaikutukset

Tutkimuksen tarkoituksena on

- 1) arvioida tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD:n) hoitoon tarkoitetun lääkityksen käytön sekä 2–24-vuotiaiden lasten ja nuorten vakavien aivo- ja verisuonitautien riskin välistä suhdetta;
- 2) arvioida ADHD:n hoitoon tarkoitetun lääkityksen käytön sekä 25–64-vuotiaiden aikuisten vakavien aivo- ja verisuonitautien riskin välistä suhdetta, ja
- 3) tehdä lisätutkimuksia, jotka ovat tärkeitä päätöksenteossa, esimerkiksi klinikoiden, valtion Medicaid-ohjelmien sekä vanhempien tai potilaiden näkökulmasta.

Myyntiluvan haltijat arvioivat lopullisen tutkimusraportin sen julkaisemisen jälkeen sekä päivittävät riskinhallinnan ydinsuunnitelman ja tarvittaessa mallivalmisteyhteenvedon tai -pakkausselosteen tutkimustuloksia vastaavaksi.

### Sytogeneettisyys

Tutkimus 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 (avoin, käyttäytymishoitokontrolloitu arviointi metyylifenidaatin (Ritalin LA) pitkäaikaisen vapautumisen vaikutuksista 6–12-vuotiaiden ADHD-lasten sytogeneettisten poikkeavuuksien yleisyyteen).* Riskinhallinnan ydinsuunnitelma ja tarvittaessa mallivalmisteyhteenvedo tai -pakkausseloste päivitetään tutkimustuloksia vastaavaksi.

Yhdysvaltain kansallisen ympäristöterveyden tutkimuslaitoksen ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n yhteistyönä tehty tutkimus NCT 00341029 *Measurement of Cytogenetic Endpoints in Lymphocytes of Children Diagnosed With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Treated With Methylphenidate or Adderall (sytogeneettisten ominaisuuksien mittaaminen ADHD:ta ja metyylifenidaatti- tai Adderall-hoitoa saavien lasten lymfosyyteissä).* Myyntiluvan haltijat arvioivat lopullisen tutkimusraportin sen julkaisemisen jälkeen ja päivittävät riskinhallintasuunnitelman ja tarvittaessa valmisteyhteenvedon tai pakkausselosteen tutkimustuloksia vastaavaksi.

### Kasvu, kehitys ja seksuaalinen kypsyminen

MTA-tutkimus. MTA Cooperative Group:n suorittama seurantatutkimus *Effects of stimulant medication on growth in the MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD (stimulanttilääkityksen vaikutukset kasvuun MTA:ssa (multimodaalinen ADHD:n hoitotutkimus)).* Myyntiluvan haltijat arvioivat lopullisen tutkimusraportin sen julkaisemisen jälkeen ja päivittävät riskinhallintasuunnitelman ja tarvittaessa valmisteyhteenvedon tai pakkausselosteen saatujen tutkimustulosten mukaisesti.

Seksuaalista kypsymistä koskeva tutkimus: kaksivuotinen pitkäaikainen, avoin, prospektiivinen, yhdysvaltalaisen tutkijan käynnistämä 150 (12–17-vuotiaasta) ADHD-nuoresta selvittämään, ehkäiseekö metyyliifenidaatti tupakointia tässä ryhmässä. Vaikka tutkimuksessa keskitytään tupakoinnin ehkäisemiseen, tutkimuksia tehdään Tannerin asteikolla kuuden kuukauden välein kaksivuotisen seurantatutkimuksen aikana, ja niissä seurataan jokaisen koehenkilön pubertaalista kehitystä sen osoittamiseksi, vaikuttaako metyyliifenidaatti nuorten kasvuun ja kehitykseen väestön standardeihin verrattuna. Myyntiluvan haltijat toimittavat lopullisen tutkimusraportin saataville sen julkaisemisen jälkeen sekä päivittävät riskinhallintasuunnitelman ja tarvittaessa valmisteyhteenvedon tai pakkausselosteen tuloksia vastaavaksi.

### **Psyykkiset vaikutukset**

Myyntiluvan haltijat tutkivat mahdollisuutta suorittaa meta-analyysi ADHD-lasten ja -nuorten itsemurhariskistä metyyliifenidaatin käytön yhteydessä. Analyysin perustana olisivat myyntiluvan haltijoiden tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot metyyliifenidaatin kliinisistä kokeista.

Jos analyysi katsotaan tällä hetkellä saatavien tietojen perusteella toteuttamiskelpoiseksi, myyntiluvan haltijat saattavat resurssit käyttöön tukeakseen analyysia ja päivittävät riskinhallintasuunnitelman havaintoja vastaavaksi.

### **Pitkäaikaikäskäytön vaikutukset**

Myyntiluvan haltijat sitoutuivat toimittamaan yksityiskohtaisen toteutettavuusarvion tieteellisesti validista, hyvin suunnitellusta ja asianmukaisesti laaditusta pitkäaikaisesta turvallisuustutkimuksesta, jossa tutkittaisiin erityisiä päätetapahtumia seuraavien havaintojen osalta:

- i) kognitiiviset haittavaikutukset
- ii) psyykkiset haittavaikutukset (esim. mielialahäiriöt, vihamielisyys ja psykoottiset häiriöt)

Myyntiluvan haltijat tutkivat pääasiassa EU:sta saatuja tietoja, ja toteutettavuusarviossa mainitaan myös, mitä muualta kuin EU:sta peräisin olevia tietoja voitaisiin käyttää vaihtoehtoisesti. Jos toteutettavuusarvio osoittaa, että tieteellisesti pätevä, hyvin suunniteltu ja asianmukaisesti laadittu tutkimus on mahdollinen, myyntiluvan haltijat sitoutuvat toimittamaan asiasta yksityiskohtaisen tutkimusprotokollan. Ehdotettua vähintään viisi vuotta kestävää yksittäisten koehenkilöiden seurantatutkimusta harkitaan. Viisivuotisessa seurantatutkimuksessa erityinen painotus on vähintään 18 kuukauden kumulatiivisen altistumisen vaikutusten arvioinnissa. Koska kyseessä on muu kuin interventiotutkimus, myyntiluvan haltijat eivät voi vaikuttaa varsinaisiin lääkevalmisteiden määräyskäytäntöihin. Potilaiden ehdotetun mukaanottoien on oltava mahdollisimman alhainen myyntipäällysmarkkinan ikärajoitusten mukaisesti (eli vähintään 6-vuotiaat lapset). Paras malli olisi prospektiivinen kohorttitutkimus. Myyntiluvan haltijat sopivat sopivien vertailuryhmien arvioinnista.

### **Lääkkeenkäyttötutkimukset sekä käyttöaiheen vastaisen käytön ja väärinkäytön arviointi**

Myyntiluvan haltijat sitoutuvat toimittamaan vuotuisen tarkistuksen perusteella kaikki saatavilla olevat retrospektiiviset tiedot seuraaviksi viideksi vuodeksi kaikissa jäsenvaltioissa, joissa metyyliifenidaatti on käytössä, jotta voitaisiin arvioida muutoksia käytössä ajan mittaan. Mahdollisuuksien mukaan sovelletaan käytön mittareita sekä muuttujia, mukaan lukien tiedot käytetystä kokonaismäärästä, potilaan ikä, sukupuoli, käyttöaiheen mukainen annos, käytön kesto, hoidon jatkuvuus, samanaikaiset sairaudet, samanaikainen lääkitys, käyttömallit sekä lääkärin erikoisala. Sitoumusta tarkistetaan uudelleen viiden vuoden kuluttua.

IMS-tietokannan piiriin kuuluvissa jäsenvaltioissa myyntiluvan haltijat arvioivat myös metyyliifenidaatin käyttöaiheen vastaista käyttöä. Myyntiluvan haltijat pohtivat myös vaihtoehtoisia menetelmiä saattaa loppuun käytön ja käyttöaiheen vastaisen käytön tarkistus (mikäli mahdollista)

jäsenvaltioissa, jotka eivät tällä hetkellä kuulu monikansallisiin (EU:n laajuisiin) IMS:n kaltaisiin tietokantoihin.

### **Koulutusmateriaali**

Myyntiluvan haltijat toimittavat täysin yhdenmukaiset riskinminimointivälineet, joissa on kaikki tärkeät tiedot mallivalmisteyhteenvedon Kliiniset erityispiirteet -kohdasta:

- Lääkärin lääkemääräysopas.
- Tarkistusluettelot toimista ennen lääkemääräyksen kirjoittamista ja jatkuvaa seuranta varten lääkäreille ja, jos mahdollista, myös hoitajille.

### **Turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijat yhdenmukaistavat turvallisuuskatsausten aikataulun metyylylifenidaattia sisältävien valmisteiden osalta ja toimittavat tuotteistaan vuotuiset turvallisuuskatsaukset seuraavien kolmen vuoden ajan, minkä jälkeen raportointitiheys tarkistetaan. Turvallisuuskatsauksien toimittamisen samanaikaistaminen helpottaa toimivaltaisia kansallisia viranomaisia ja mahdollistaa valmisteyhteenvedon tai pakkausselosteen ja riskinhallintasuunnitelman päivityksiä koskevan yhteisen arvioinnin ja harmonisoidun vastaamisen.

### **Riskinhallintasuunnitelmat**

Myyntiluvan haltijoiden on sisällytettävä keskeisiin turvallisuustietoihin lääkevalmistekomitean pyytämä lopullinen taulukko tärkeimmistä havaituista ja mahdollisista riskeistä.

Myyntiluvan haltijoiden pitäisi arvioida riskinhallintasuunnitelmassa jatkuvasti vasta havaittuja tai mahdollisia riskejä tai uusia/tärkeitä tietoja olemassa olevista havaituista tai mahdollisista riskeistä.