

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE,  
LE DOSAGE DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES  
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

**Autorisations de mise sur le marché pour des médicaments contenant du MÉTHYLPHÉNIDATE**

| <b>État membre<br/>(UE/EEE)</b> | <b>Titulaire de l'autorisation de mise<br/>sur le marché</b>                | <b>Nom de fantaisie</b>                                                    | <b>Dosage</b> | <b>Forme pharmaceutique</b>         | <b>Voie d'administration</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------------|
| AT - Autriche                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 18 mg Retardtabletten                                             | 18 mg         | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 36 mg Retardtabletten                                             | 36 mg         | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 54 mg Retardtabletten                                             | 54 mg         | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                   | Concerta 27 mg Retardtabletten                                             | 27 mg         | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | UCB Pharma GmbH Jauringasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 10 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg         | gélules à libération modifiée       | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | UCB Pharma GmbH Jauringasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 20 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg         | gélules à libération modifiée       | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | UCB Pharma GmbH Jauringasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                          | Equasym retard 30 mg - Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg         | gélules à libération modifiée       | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 10 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 10 mg         | gélules à libération prolongée      | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 20 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 20 mg         | gélules à libération prolongée      | voie orale                   |
| AT - Autriche                   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 30 mg - retardierte<br>Hartkapseln                               | 30 mg         | gélules à libération prolongée      | voie orale                   |

|               |                                                                                                               |                                           |       |                                  |            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|----------------------------------|------------|
| AT - Autriche | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln | 40 mg | gélules à libération prolongée   | voie orale |
| AT - Autriche | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 5 mg - Tabletten                | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 10 mg - Tabletten               | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 20 mg - Tabletten               | 20 mg | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 20 mg - Kapseln                | 20 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| AT - Autriche | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 30 mg - Kapseln                | 30 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| AT - Autriche | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 40 mg - Kapseln                | 40 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| AT - Autriche | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin 10 mg - Tabletten                 | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 5 mg -Tabletten                   | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 10 mg -Tabletten                  | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| AT - Autriche | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 20 mg -Tabletten                  | 20 mg | comprimés                        | voie orale |
| BE - Belgique | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM                                                      | CONCERTA 18 MG                            | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |

|               |                                                                     |                                    |       |                                  |            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|----------------------------------|------------|
| BE - Belgique | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 36 MG                     | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| BE - Belgique | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 54 MG                     | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| BE - Belgique | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 27 MG                     | 27 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| BE - Belgique | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE                           | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| BE - Belgique | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>20 MG | 20 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| BE - Belgique | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>30 MG | 30 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| BE - Belgique | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>40 MG | 40 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| BG - Bulgarie | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| BG - Bulgarie | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| BG - Bulgarie | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |

|                         |                                                                                              |                |       |                                  |            |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|----------------------------------|------------|
| CY - Chypre             | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| CY - Chypre             | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| CY - Chypre             | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| CS - République tchèque | Novartis s.r.o.<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3, Czech Republic | RITALIN        | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| CS – République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 18 mg | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| CS – République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 36 mg | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| CS – République tchèque | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 54 mg | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| DK - Danemark           | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| DK-Danemark             | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |

|                  |                                                                            |               |                      |                                     |            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------------|------------|
| DK -<br>Danemark | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark        | CONCERTA      | 54 mg                | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| DK -<br>Danemark | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark | Equasym       | 5 mg                 | comprimés                           | voie orale |
| DK -<br>Danemark | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark | Equasym       | 10 mg                | comprimés                           | voie orale |
| DK -<br>Danemark | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark | Equasym       | 20 mg                | comprimés                           | voie orale |
| DK -<br>Danemark | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark | Equasym Depot | 10, 20, 30<br>mg     | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| DA               | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet     | 5, 10, 20<br>mg      | comprimés                           | voie orale |
| DA               | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet CR  | 10, 20,<br>30, 40 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| DA               | Sandoz A/S<br>C.F. Tietgens<br>Boulevard 40<br>5220 Odense SØ<br>Denmark   | Motiron       | 5, 10, 20<br>mg      | comprimés                           | voie orale |

|              |                                                                                                          |                                                        |                  |                                     |            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------|
| DA           | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin                                                | 10 mg            | comprimés                           | voie orale |
| DA           | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin Uno                                            | 20, 30, 40<br>mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| ES - Espagne | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 10 mg comprimidos                              | 10 mg            | comprimés                           | voie orale |
| ES - Espagne | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 20 mg comprimidos                              | 20 mg            | comprimés                           | voie orale |
| ES - Espagne | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 5 mg comprimidos                               | 5 mg             | comprimés                           | voie orale |
| ES - Espagne | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 27 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 27 mg            | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| ES - Espagne | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 36 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 36 mg            | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |

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

|               |                                                                                   |                                                   |       |                                     |            |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------------|
| ES - Espagne  | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 30 mg cápsulas<br>liberación prolongada | 30 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| ES - Espagne  | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 40 mg cápsulas<br>liberación prolongada | 40 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| ET – Estonie  | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| ET – Estonie  | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| ET – Estonie  | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                          | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| FI - Finlande | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| FI - Finlande | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 27 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| FI - Finlande | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| FI - Finlande | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                          | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| FI - Finlande | UCB Pharma Oy Finlande<br>Malminkaari 5 00700 Helsinki<br>FINLAND                 | Equasym Retard                                    | 10 mg | gélules à libération<br>modifiée    | voie orale |
| FI - Finlande | UCB Pharma Oy Finlande<br>Malminkaari 5 00700 Helsinki<br>FINLAND                 | Equasym Retard                                    | 20 mg | gélules à libération<br>modifiée    | voie orale |
| FI - Finlande | UCB Pharma Oy Finlande<br>Malminkaari 5 00700 Helsinki<br>FINLAND                 | Equasym Retard                                    | 30 mg | gélules à libération<br>modifiée    | voie orale |

|               |                                                                                                               |              |       |                                  |            |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|----------------------------------|------------|
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 20 mg | comprimés                        | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 10 mg | gélules à libération prolongée   | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 20 mg | gélules à libération prolongée   | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 30 mg | gélules à libération prolongée   | voie orale |
| FI - Finlande | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 40 mg | gélules à libération prolongée   | voie orale |
| FR - France   | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 18mg  | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| FR - France   | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 27mg  | comprimés à libération prolongée | voie orale |

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

|              |                                                                                 |                                                   |      |                                    |            |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------|------------------------------------|------------|
| FR - France  | 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 | 20mg | gélules à libération modifiée      | voie orale |
| FR - France  | 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 | 30mg | gélules à libération modifiée      | voie orale |
| FR - France  | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE                                          | 10mg | comprimés                          | voie orale |
| FR - France  | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 20mg | capsules à libération modifiée     | voie orale |
| FR - France  | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 30mg | capsules à libération modifiée     | voie orale |
| FR - France  | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 40mg | capsules à libération modifiée     | voie orale |
| HU - Hongrie | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 10mg | comprimés                          | voie orale |
| HU - Hongrie | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 20mg | capsules à libération<br>prolongée | voie orale |

|              |                                                                                                     |                       |                                |                                  |            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------|
| HU - Hongrie | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                               | RITALIN               | 30mg                           | capsules à libération prolongée  | voie orale |
| HU - Hongrie | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                               | RITALIN               | 40mg                           | capsules à libération prolongée  | voie orale |
| IE - Irlande | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK       | Ritalin               | 10mg                           | comprimés                        | voie orale |
| IE - Irlande | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK       | Ritalin LA            | 20mg,<br>30mg,<br>40mg         | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| IE - Irlande | Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High<br>Wycombe HP14 4HJ,<br>Buckinghamshire, England.               | Concerta XL           | 18mg,<br>27mg<br>36mg,<br>54mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| IE - Irlande | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse<br>3, D-                                                         | Equasym               | 5mg, 10mg,<br>20mg             | comprimés                        | voie orale |
| IE - Irlande | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse<br>3, D-                                                         | Equasym XL            | 10mg,<br>20mg,<br>30mg         | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| IE – Irlande | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym 5 mg tablets  | 5mg                            | comprimés                        | voie orale |
| IE – Irlande | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym 10 mg tablets | 10mg                           | comprimés                        | voie orale |
| IE - Irlande | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym 20 mg tablets | 30mg                           | comprimés                        | voie orale |

|               |                                                                                                     |                                                    |       |                                     |            |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------------|
| IE - Irlande  | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym XL 10mg Modified-release<br>capsules, hard | 10 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IE - Irlande  | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym XL 20mg Modified-release<br>capsules, hard | 20 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IE - Irlande  | UCB (Pharma) Irlande Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Irland | Equasym XL 30mg Modified-release<br>capsules, hard | 30 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| LV – Lettonie | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                   | CONCERTA                                           | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| LV – Lettonie | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                   | CONCERTA                                           | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| LV – Lettonie | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                   | CONCERTA                                           | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| LV - Lettonie | Novartis Finlande Oy,<br>Metsanneidonkuja 10, , FI-02130<br>Espoo, Finland,                         | Ritalin 10 mg                                      | 10mg  | comprimés                           | voie orale |
| LT – Lituanie | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                 | CONCERTA                                           | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| LT – Lituanie | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                 | CONCERTA                                           | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| LT – Lituanie | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania.                 | CONCERTA                                           | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |

|               |                                                                                                                                |             |       |                                  |            |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|----------------------------------|------------|
| PT - Portugal | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PT - Portugal | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PT - Portugal | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PT - Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 20 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| PT - Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 30 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| PT - Portugal | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 40 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| PT - Portugal | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen     | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |

|               |                                                                                                                                |                |                   |                                                                    |            |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| PT - Portugal | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen        | 10 mg             | comprimés                                                          | voie orale |
| PT - Portugal | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen        | 20 mg             | comprimés                                                          | voie orale |
| RO Roumanie   | Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium                                                                 | Concerta 18 mg | 18 mg             | comprimés pelliculés à libération prolongée                        |            |
| RO Roumanie   | Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium                                                                 | Concerta 36 mg | 36 mg             | comprimés pelliculés à libération prolongée                        |            |
| RO Roumanie   | Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium                                                                 | Concerta 54 mg | 54 mg             | comprimés pelliculés à libération prolongée                        | voie orale |
| SE – Suède    | Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden                                                                          | Concerta       | 18, 27 36, 54 mg  | comprimés à libération prolongée                                   | voie orale |
| SE – Suède    | UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Danemark                                                             | Equasym Depot  | 10, 20, 30 mg     | gélules à libération modifiée                                      | voie orale |
| SE – Suède    | Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden                                                                             | Ritalin        | 10, 20, 30, 40 mg | comprimés - 10 mg<br>gélules à libération modifiée - 20, 30, 40 mg | voie orale |

|                     |                                                                                       |                           |                         |                                                                                |            |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| SE – Suède          | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Danemark           | Equasym                   | 5, 10, 20<br>mg         | comprimés                                                                      | voie orale |
| SE – Suède          | Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG<br>Kuhloweg 37-39<br>DE-58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet                 | 5, 10, 20,<br>30, 40 mg | comprimés - 5, 10, 20 mg<br>gélules à libération prolongée -<br>10, 20, 30, 40 | voie orale |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 10 MG TABLETS     | 10MG                    | COMPRIMÉS                                                                      | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 5 MG TABLETS      | 5MG                     | COMPRIMÉS                                                                      | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM 20 MG TABLETS     | 20MG                    | COMPRIMÉS                                                                      | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 10 MG CAPSULES | 10MG                    | GÉLULES À LIBÉRATION<br>MODIFIÉE                                               | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 20 MG CAPSULES | 20MG                    | GÉLULES À LIBÉRATION<br>MODIFIÉE                                               | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED<br>KINGDOM  | EQUASYM XL 30 MG CAPSULES | 30MG                    | GÉLULES À LIBÉRATION<br>MODIFIÉE                                               | VOIE ORALE |

|                     |                                                                                                                             |              |      |                                     |            |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------------------------------------|------------|
| UK –<br>Royaume-Uni | NOVARTIS PHARMACEUTICALS<br>UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS<br>PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY,<br>SURREY GU16 7SR, UNITED<br>KINGDOM | RITALIN      | 10MG | COMPRIMÉS                           | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 18MG | COMPRIMÉS À<br>LIBÉRATION PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 36MG | COMPRIMÉS À<br>LIBÉRATION PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 54MG | COMPRIMÉS À<br>LIBÉRATION PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 27MG | COMPRIMÉS À<br>LIBÉRATION PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 5MG  | COMPRIMÉS                           | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 10MG | COMPRIMÉS                           | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 20MG | COMPRIMÉS                           | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET XL | 10MG | GÉLULES À LIBÉRATION<br>PROLONGÉE   | VOIE ORALE |

|                     |                                                                                                                                   |              |      |                                   |            |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------------------------------|------------|
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 20MG | GÉLULES À LIBÉRATION<br>PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 30MG | GÉLULES À LIBÉRATION<br>PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 40MG | GÉLULES À LIBÉRATION<br>PROLONGÉE | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | ELMIFITEN    | 10MG | COMPRIMÉS                         | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | TIFINIDAT    | 10MG | COMPRIMÉS                         | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 5MG  | COMPRIMÉS                         | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 10MG | COMPRIMÉS                         | VOIE ORALE |
| UK –<br>Royaume-Uni | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 20MG | COMPRIMÉS                         | VOIE ORALE |

|               |                                                                               |               |       |                                     |            |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|-------------------------------------|------------|
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland        | Equasym Depot | 30 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland       | Equasym Depot | 20 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym Depot | 10 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 27 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| IS            | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 20 mg | comprimés                           | voie orale |
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 10 mg | comprimés                           | voie orale |
| IS<br>Islande | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 5 mg  | comprimés                           | voie orale |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin       | 10 mg | comprimés                           | voie orale |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 40 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |
| IS            | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 20 mg | gélules à libération modifiée       | voie orale |

|                   |                                                                            |                                                                     |          |                               |            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|------------|
| IS                | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno                                                         | 30 mg    | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE –<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | Ritalin                                                             | 10. mg   | comprimés                     | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 40. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 20. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 30. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Novartis Pharma GmbH<br>D-90327 Nuernberg                                  | Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 40. mg   | gélules à libération modifiée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                | Medikinet 10mg                                                      | 11.56 mg | comprimés                     | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany             | Equasym 5 mg Tabletten                                              | 5. mg    | comprimés                     | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789<br>Monheim<br><br>Germany         | Equasym 10 mg Tabletten                                             | 10. mg   | comprimés                     | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789<br>Monheim<br>Germany             | Equasym 20 mg Tabletten                                             | 20. mg   | comprimés                     | voie orale |
| DE -              | Medice                                                                     | Medikid 10mg                                                        | 11.56 mg | comprimés                     | voie orale |

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

|                   |                                                                                    |                                                |        |                                |            |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|--------------------------------|------------|
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 10 mg                         | 10. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 20 mg                         | 20. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 5 mg                          | 5. mg  | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 5 mg<br>Tabletten              | 5. mg  | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 10 mg<br>Tabletten             | 10. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 20 mg<br>Tabletten             | 20. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | ratiopharm GmbH<br><br>D-89070 Ulm                                                 | Methylphenidat-ratiopharm 10 mg<br>Tabletten   | 10. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Elmifiten 10 mg Tabletten                      | 10. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | 1 A Pharma GmbH<br>Keltenring 1 + 3<br>D-82041 Oberhaching                         | Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg<br>Tabletten | 10. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Tifinidat 10 mg Tabletten                      | 10. mg | comprimés                      | voie orale |

|                   |                                                                |                                                                          |        |                                |            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------|------------|
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 30 mg                                                   | 30. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 40 mg                                                   | 40. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 5 mg                                                             | 5. mg  | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 20 mg                                                            | 20. mg | comprimés                      | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 10 mg                                                     | 10. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 20 mg                                                     | 20. mg | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 5 mg                                                      | 5. mg  | gélules à libération prolongée | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 10 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg  | gélules à libération modifiée  | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 20 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20. mg | gélules à libération modifiée  | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 30 mg Hartkapseln<br>mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg  | gélules à libération modifiée  | voie orale |

|                   |                                                                                                                                                              |                       |                                          |                                         |            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                  | Medikid retard 30 mg  | 30. mg                                   | gélules à libération prolongée          | voie orale |
| DE -<br>Allemagne | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                  | Medikid retard 40 mg  | 40. mg                                   | gélules à libération prolongée          | voie orale |
| EL - Grèce        | 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 36<br>MG 54 MG                     | COMPRIMÉS À LIBÉRATION<br>PROLONGÉE     | voie orale |
| EL - Grèce        | LABORATORIOS RUBIO S.A.<br>C/Industria 29 Pol. Compte de Sert<br>08755-Castellbisbal (Barcelona)<br>ESPAGNE<br>Tel:+34-93-772 25 09<br>Fax: +34-93-772 25 01 | METHYLPHENIDATE/RUBIO | 5 MG/TAB<br>10<br>MG/TAB<br>20<br>MG/TAB | COMPRIMÉS                               | voie orale |
| EL - Grèce        | UCB A.E.<br>VOULIAGMENIS AVENUE 580,<br>ARGYROUPOLIS 16452                                                                                                   | EQUASYM XR            | 10, 20, 30<br>mg                         | gélules à libération modifiée           | voie orale |
| IT                | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                            | RITALIN               | 10 mg                                    | comprimés 30                            | voie orale |
| IT                | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                            | RITALIN               | 20 mg                                    | comprimés à libération prolongée<br>30  | voie orale |
| IT                | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                            | RITALIN               | 20 mg                                    | comprimés à libération prolongée<br>100 | voie orale |
| MT - Malte        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley<br>Camberley, Surrey GU16 7SR United<br>Kingdom                                           | Ritalin               | 10mg                                     | comprimés                               | voie orale |

|               |                                                                              |                                     |       |                                  |            |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------------------------------|------------|
| MT - Malte    | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 10 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| MT - Malte    | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 20 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| MT - Malte    | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 30 mg | gélules à libération modifiée    | voie orale |
| MT - Malte    | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| MT - Malte    | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| MT - Malte    | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL                       | Ritalin                             | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11; 1507 CC ZAANDAM/NL                  | Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 5 mg Tabletten              | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 10 mg tabletten             | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym XL 10 mg Capsule            | 10 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| NL – Pays-Bas | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33                                           | Equasym XL 20 mg Capsule            | 20 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |

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

|               |                                                                                                              |                          |       |                                  |            |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|------------|
| NL – Pays-Bas | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL                                             | Concerta 54 mg           | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN | Methylfenidaat HCl 5 mg  | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN | Methylfenidaat HCl 10 mg | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet 5 mg           | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet 10 mg          | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet 20 mg          | 20 mg | comprimés                        | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet CR 10 mg       | 10 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet CR 20 mg       | 20 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet CR 30 mg       | 30 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |
| NL – Pays-Bas | Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany                                         | Medikinet CR 40 mg       | 40 mg | capsules à libération modifiée   | voie orale |

|               |                                                                                                                                                    |                         |                                  |                                                                                 |            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| NO<br>Norvège | Janssen-Cilag AS    Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo, Norway                                                                                             | Concerta                | 18mg<br>27mg<br>36 mg<br>54 mg   | comprimés à libération<br>prolongée                                             | voie orale |
| NO<br>Norvège | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                            | Equasym tabletter 5 mg  | 5 mg                             | comprimés                                                                       | voie orale |
| NO<br>Norvège | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                            | Equasym tabletter 10 mg | 10 mg                            | comprimés                                                                       | voie orale |
| NO - Norvège  | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                            | Equasym tabletter 20 mg | 20 mg                            | comprimés                                                                       | voie orale |
| 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          | gélules à libération modifiée                                                   | voie orale |
| NO            | Novartis Norge AS    Brynsalleen 4<br>0667 Oslo, Norway                                                                                            | Ritalin                 | 10 mg<br>20 mg<br>30 mg<br>40 mg | (comprimés - 10 mg)<br>(gélules à libération modifiée -<br>20 mg, 30 mg, 40 mg) | voie orale |
| 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 | comprimés à libération<br>prolongée                                             | voie orale |
| 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           | comprimés                                                                       | voie orale |

|              |                                                                                      |                    |       |                                  |            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------|------------|
| PL - Pologne | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PL - Pologne | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PL - Pologne | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| PL - Pologne | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 5 mg     | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |
| PL - Pologne | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 10 mg    | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| PL - Pologne | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 20 mg    | 20 mg | comprimés                        | voie orale |
| PL - Pologne | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 10 mg | 10 mg | capsules à libération prolongée  | voie orale |

|                  |                                                                                      |                    |       |                                  |            |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------|------------|
| PL - Pologne     | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 20 mg | 20 mg | capsules à libération prolongée  | voie orale |
| PL - Pologne     | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 30 mg | 30 mg | capsules à libération prolongée  | voie orale |
| PL - Pologne     | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 40 mg | 40 mg | capsules à libération prolongée  | voie orale |
| LU               | Novartis Pharma<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Germany                       | Ritalin            | 10 mg | comprimés                        | voie orale |
| LU<br>Luxembourg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 18 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| LU<br>Luxembourg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 27 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| LU<br>Luxembourg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 36 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| LU<br>Luxembourg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 54 mg | comprimés à libération prolongée | voie orale |
| LU               | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany  | Medikinet          | 5 mg  | comprimés                        | voie orale |

|    |                                                                     |                                                     |       |                                     |            |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------------|
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 10 mg | comprimés                           | voie orale |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 20 mg | comprimés                           | voie orale |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 10 mg | capsules                            | voie orale |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 20 mg | capsules                            | voie orale |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 30 mg | capsules                            | voie orale |
| LU | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 40 MG | capsules                            | voie orale |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 18 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 18 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 36 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 36 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| SI | Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 54 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 54 mg | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |

|                   |                                                                                        |                                                    |       |                                     |            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------------|
| SK –<br>Slovaquie | 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 | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| SK –<br>Slovaquie | 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 | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |
| SK –<br>Slovaquie | 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 | comprimés à libération<br>prolongée | voie orale |

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS ET MOTIFS SCIENTIFIQUES RELATIFS AUX MODIFICATIONS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES, PRÉSENTÉS PAR L'EMA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### 1. Introduction

Le 22 juin 2007, la Commission européenne a déposé une saisine au CHMP en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour tous les produits contenant du méthylphénidate. La CE a estimé qu'il fallait évaluer certains problèmes en matière de sécurité, dont des troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, potentiellement liés au traitement par méthylphénidate.

Le méthylphénidate est disponible en Europe depuis des décennies pour le traitement du trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants à partir de 6 ans. Il s'agit d'un médicament proche de l'amphétamine qui a le statut de médicament contrôlé, ce qui implique des restrictions quant à la prescription et la manipulation.

Le méthylphénidate est recommandé comme partie d'un programme d'un traitement complet du TDAH chez les enfants de plus de 6 ans pour lesquels les mesures thérapeutiques seules se sont avérées insuffisantes. Le traitement doit être réalisé sous le contrôle d'un spécialiste en troubles comportementaux de l'enfant. Le traitement médicamenteux est généralement arrêté pendant ou après la puberté.

Le TDAH est défini principalement par des signes de manque d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Le TDAH est souvent présent en même temps que d'autres troubles (associés) tels que trouble oppositionnel avec provocation, trouble d'apprentissage, anxiété, dépression, trouble tics et syndrome de la Tourette. Même si les critères diagnostiques du TDAH excluent les enfants souffrant de troubles du développement, tel que le syndrome d'Asperger, certains spécialistes prétendent que ces problèmes peuvent être concomitants.

Les enfants souffrant de TDAH sévère peuvent développer des problèmes émotionnels, sociaux et une mauvaise estime d'eux-mêmes. Le TDAH peut engendrer de graves conséquences sur les études d'un enfant. Chez certains enfants, le traitement au méthylphénidate, parallèlement à d'autres traitements non médicamenteux, peut diminuer les symptômes d'hyperactivité et améliorer la qualité de vie. Les signes de TDAH peuvent persister à l'adolescence et à l'âge adulte et peuvent engendrer des problèmes émotionnels et sociaux, le chômage, la criminalité et l'utilisation de substances interdites.

### 2. Présentation de la sécurité

La réglementation relative aux différents médicaments contenant du méthylphénidate est hétérogène au sein des différents États membres (EM) de l'UE. La situation est hétérogène tant au niveau de la disponibilité des différents médicaments dans les EM qu'au niveau des informations sur les différents produits.

La procédure d'évaluation de la sécurité s'attache principalement aux problèmes suivants potentiellement liés au traitement par méthylphénidate : risques cardiovasculaires, risques cérébrovasculaires, troubles psychiatriques, cancérogénicité, effets sur la croissance et effets du traitement à long terme. Ces problèmes sont traités individuellement dans les sections suivantes.

Les informations sur le produit (IP) de la plupart des produits contiennent des éléments clés sur les problèmes de sécurité du méthylphénidate. Cependant, une harmonisation entre les produits s'avère l'un des objectifs principaux de cette procédure afin de garantir le même niveau de protection sanitaire dans tous les États membres où les produits au méthylphénidate sont autorisés.

## 2.1 *Risques cardiovasculaires*

### 2.1.a *Données issues d'essais cliniques*

En général, les données concernant les risques cardiovasculaires, issues de tous les essais cliniques sur les produits contenant du méthylphénidate, ont montré que les événements d'hypertension, d'augmentation de la fréquence cardiaque ou d'arythmie (principalement de tachycardie) et de prolongation du QT furent les principaux événements cardiovasculaires rapportés. L'analyse des données fournies par les TAMM a montré un effet très variable du méthylphénidate sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Lorsqu'un historique de la médication ou des informations sur une médication simultanée étaient fournis, ceux-ci n'ont pas fourni de preuves concluantes quant aux facteurs prédictifs de risques cardiovasculaires liés au méthylphénidate.

Le méthylphénidate a un effet bien connu sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque (l'augmentation du pouls, l'augmentation de la tension et la tachycardie sont reconnues comme effets indésirables du méthylphénidate et sont reprises dans les informations sur le produit).

Même si les données fournies laissent à penser que, chez la plupart des patients, ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement, il manque des données fiables concernant l'importance de l'effet du méthylphénidate sur la tension et la fréquence cardiaque, ainsi que sur les effets à long terme ou les conséquences cliniques sur le système cardiovasculaire.

### 2.1.b *Données issues de rapports spontanés*

Au cours de la procédure, il a été demandé aux TAMM de fournir des données issues de rapports spontanés. Les données fournies sur le risque de troubles cardiovasculaires couvraient une large période de rapports. Même si la plupart des rapports concernaient les enfants et les adolescents, il y avait un nombre de rapports plus important que prévu concernant les adultes (avec âge mentionné) pour tous les événements indésirables.

En général, les événements cardiovasculaires rapportés étaient principalement les suivants : arythmies cardiaques (y compris tachycardie), hypertension, crise cardiaque, ischémie, prolongation de QT, voire mort subite. Si des indications étaient mentionnées, il s'agissait, la plupart du temps, du TDAH, mais de nombreux rapports mentionnaient d'autres indications également.

Aucun schéma cohérent concernant le dosage ou le délai d'apparition ne pouvait être établi d'après les données fournies

Un signal clair de sécurité pour le phénomène de Raynaud a été détecté. L'avis du CHMP est donc que l'on peut tirer suffisamment de preuves des données analysées pour suspecter une relation de cause à effet entre l'utilisation du méthylphénidate et ces réactions. Il a donc été demandé à tous les TAMM d'ajouter le phénomène de Raynaud à leurs informations sur le produit (IP) pour tous les produits contenant du méthylphénidate.

### 2.1.c *Données précliniques*

Les données précliniques fournies sur le risque de problèmes cardiovasculaires laissent à penser que le méthylphénidate n'a pas d'effet sur les canaux potassiques rectifiants entrants activant rapidement (qui jouent un rôle dans l'excitabilité neuronale et la fréquence cardiaque) ou sur la durée potentielle d'une action. Cependant, un effet sympathomimétique sur le système cardiovasculaire peut-être considéré comme plausible. En outre, certaines preuves précliniques d'un effet direct du méthylphénidate sur la structure du tissu cardiaque ont été démontrées. Les études de la littérature publiée et des données épidémiologiques sont arrivées aux mêmes conclusions.

### 2.1.d *Cyanose*

Il n'existe aucune preuve tirée des données d'essais cliniques ou précliniques indiquant un risque augmenté de cyanose avec le méthylphénidate. Des rapports, après commercialisation, traitent de cas de cyanose centrale, périphérique et non précisée. Les informations sur le produit de la plupart des produits contenant du méthylphénidate dans l'UE contiennent des avertissements concernant l'utilisation chez des patients souffrant de troubles cardiaques sous-jacents et énumèrent différents

troubles signalés avec cyanose comme effet indésirable possible dans la section 4.8. La froideur périphérique et le phénomène de Raynaud sont également repris comme réaction possible dans la section 4.8 des RCP du méthylphénidate. Il a été demandé aux TAMM de reprendre ces conditions dans les IP des produits qui ne le mentionnaient pas. Les TAMM doivent surveiller de près les rapports relatifs à la cyanose dans les prochains PSUR, et les inclure comme conditions d'un suivi ciblé.

En conclusion, concernant les risques cardiovasculaires, il est reconnu qu'il existe un risque potentiel. C'est pourquoi le CHMP a demandé un renforcement des informations sur le produit et a conseillé une évaluation du patient avant le traitement ainsi qu'un dépistage et une surveillance pendant le traitement avec ces produits (voir Annexe III). Le CHMP a également demandé, qu'à l'avenir, une approche cohérente et structurée soit mise sur pied pour évaluer les informations de sécurité dans les PSUR (rapports périodiques de pharmacovigilance) et dans les plans de gestion des risques. En outre, les résultats des études en cours traitant de ce problème seront soumis à évaluation, une fois disponibles, comme demandé par le CHMP (voir Annexe IV).

## **2.2 Risques cérébrovasculaires**

Aucune preuve n'a été rapportée dans les études précliniques concernant ce risque.

La plupart des événements cérébrovasculaires signalés dans les études cliniques étaient des migraines, dont le taux d'incidence était plus élevé dans le groupe sous méthylphénidate comparé au groupe sous placebo. Aucun autre événement lié à d'autres troubles cérébrovasculaires n'a été signalé chez les enfants participant aux essais cliniques.

L'examen par le TAMM des données spontanées post-commercialisation a montré que les événements cérébrovasculaires mentionnés dans les rapports spontanés étaient les suivants : accident cérébrovasculaire, attaque, infarctus cérébral et ischémie cérébrale ainsi que quelques autres événements. Il y avait également des cas non confondus sans antécédent sous-jacent de troubles cérébrovasculaires qui ont présenté un infarctus cérébral et une occlusion artérielle cérébrale (occlusion cérébrale droite et événement ischémique cérébral). Les données soumises stipulent que les événements se sont produits avec les doses recommandées.

Enfin, comme demandé par le CHMP, les sections concernées des informations sur le produit ont été modifiées afin de refléter les informations de sécurité sur les risques cérébrovasculaires. Le CHMP a également demandé, qu'à l'avenir, une approche cohérente et structurée soit mise sur pied pour évaluer les informations de sécurité dans les PSUR (rapports périodiques de pharmacovigilance) et dans les plans de gestion des risques. En outre, les résultats des études en cours traitant de ce problème seront soumis à évaluation, une fois disponibles, comme demandé par le CHMP (voir Annexe IV).

## **2.3 Risques psychiatriques**

Des événements indésirables psychiatriques particulièrement intéressants, sous méthylphénidate, ont été rapportés dans les essais cliniques : agression, comportement violent, psychose, manie, irritabilité et suicidabilité. Dans les cas où des informations sur le test du médicament ont été fournies, elles laissaient entendre que le méthylphénidate pouvait être à l'origine du développement de sérieux troubles psychiatriques.

Les événements indésirables psychiatriques les plus souvent mentionnés dans les rapports spontanés étaient les suivants : comportement anormal, pensées anormales, colère, hostilité, agression, agitation, tic, irritabilité, anxiété, pleurs, dépression, somnolence, TDAH aggravé, hyperactivité psychomotrice, trouble émotionnel, nervosité, trouble psychotique, changement d'humeur, pensées morbides, trouble obsessionnel compulsif, trouble de la personnalité, agitation, état de confusion, hallucination, léthargie, paranoïa et suicidabilité.

L'analyse des données précliniques dans les réponses montre que le méthylphénidate provoque des changements de comportements chez les animaux, principalement de l'hyperactivité et un comportement stéréotypé.

La littérature laisse également entendre que le méthylphénidate peut aggraver les troubles psychiatriques chez les patients souffrant de TDAH. Il a également été noté qu'il était difficile, dans la plupart des études, de déterminer les effets du méthylphénidate étant donné la comorbidité entre le TDAH et les troubles psychiatriques.

Une analyse de toutes les données disponibles a montré que les termes plus spécifiques « attention exacerbée » et « comportements répétitifs » reflétaient les effets observés du méthylphénidate et devraient être ajoutés aux effets indésirables possibles dans les informations sur le produit. En outre, les résultats de l'étude en cours sur la suicidabilité seront envoyés, quand ils seront disponibles, et les TAMM se sont engagés à rechercher les conséquences psychiatriques dans une future étude à long terme.

## **2.4 Effets sur la croissance**

Certains éléments dans les études précliniques montraient l'effet du méthylphénidate sur certains paramètres de la croissance, sur la maturation sexuelle, sur les hormones qui y sont liées ainsi que sur la toxicité du développement. Cependant, ces découvertes n'étaient pas cohérentes dans toutes les études analysées.

Les études cliniques complètes présentaient diverses conclusions sur les effets du méthylphénidate sur la croissance et la maturation sexuelle. Mais la littérature se contredit concernant les effets du méthylphénidate sur la croissance et la maturation sexuelle. Des études sont en cours afin de pouvoir apporter des données valides sur les risques possibles sur la croissance et la maturation sexuelle.

En général, on peut donc conclure que le mécanisme causal exact des effets du méthylphénidate sur la croissance n'est pas encore prouvé. Les IP de tous les produits contenant du méthylphénidate contiennent des avertissements concernant ce point dans la section 4.4 du RPC. Le texte diffère selon les TAMM, mais les recommandations concernant l'évaluation de base et la surveillance de la croissance sont communes à la plupart des produits.

Par conséquent, le CHMP a accepté que, pour garantir un effet minimum sur la croissance, il fallait inscrire dans le RPC et les IP des avertissements harmonisés, des conseils quant à la surveillance (fréquence, méthodes de mesure) et des actions à entreprendre. En outre, le CHMP a demandé que soient entreprises de nouvelles études sur les effets à long terme sur le développement. Les TAMM s'y sont engagés.

## **2.5 Leucémie**

De récentes découvertes dans une étude cas-témoins ont montré un risque potentiellement plus élevé de leucémie lymphoblastique avec le méthylphénidate. Il a été demandé aux TAMM d'analyser ce point plus en profondeur. Les TAMM ont soumis des données soutenant la position qu'il n'existe pas de preuve préclinique ou clinique d'un risque important de cancer associé au méthylphénidate. Le méthylphénidate peut agir comme carcinogène non génotoxique sur le foie des souris ; cependant, les analyses limitées réalisées sur des humains ne laissent pas entendre que cette action est reproduite chez les humains exposés à des doses thérapeutiques.

L'étude rétrospective cas-témoins récemment publiée concernant les observations de prescription pour plus de 35 000 patients n'a pas montré non plus d'association légère ou importante entre l'utilisation de méthylphénidate et le risque de cancer chez les enfants dans aucun des 18 points de cancer définis. Cette seule étude soulève un signal potentiel de risque de leucémie avec le méthylphénidate, malgré les limites de ces découvertes, comme le disent les auteurs et les TAMM. Une étude en cours sur la cytogénicité nous donnera peut-être des réponses quand elle sera terminée. Les TAMM soumettront les résultats pour évaluation quand ils seront disponibles. Le CHMP a conclu que les initiatives actuelles pour mieux évaluer le risque de cancérogénicité lié aux méthylphénidate sont fondées.

## **2.6 Effets du traitement à long terme**

Certains éléments précliniques qui ont été soumis laissent entendre que les effets sont différents entre un traitement aigu et un traitement chronique au méthylphénidate en ce qui concerne la réaction des gènes impliqués dans la plasticité neuronale et entre une exposition au méthylphénidate en tant qu'enfant ou en tant qu'adulte en ce qui concerne la réaction des récepteurs aux neurotransmetteurs centraux, et qu'il y a aussi un effet, chez l'adolescent, sur la survie des nouvelles cellules cérébrales.

Indépendamment du problème de croissance, dans l'UE, il manque de données cliniques ou pharmaco-épidémiologiques liées au traitement à long terme sous méthylphénidate concernant les risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires, psychiatriques, cancérogènes ou autres risques à long terme.

Il est largement reconnu (d'après l'examen de la littérature) que la sécurité et l'efficacité à long terme du méthylphénidate n'ont pas été prouvées dans des études menées et conçues de manière appropriée.

Les TAMM ont accepté de réaliser des recherches sur la faisabilité d'une étude à long terme relative au développement de l'enfant et de fournir un protocole d'étude, tel que demandé par le CHMP.

## **2.7 Utilisation hors AMM/mauvaise utilisation/détournement**

Des risques importants d'utilisation hors AMM, de mauvaise utilisation ou de détournement ont été identifiés dans les données fournies. Des analyses cumulées ont montré qu'une grande partie des cas post-commercialisation analysés étaient utilisés pour des indications différentes du TDAH. Dans certains cas, il s'agissait même de situations dans lesquelles l'utilisation du méthylphénidate était déconseillée, voire contre-indiquée.

Le méthylphénidate n'est pas indiqué chez les patients qui présentent certains symptômes du TDAH, mais qui n'ont pas été formellement diagnostiqués. Par conséquent, il s'avère nécessaire de renforcer les informations sur le produit et d'informer les prescripteurs sur l'utilisation correcte. Les TAMM ont accepté de distribuer du matériel de formation pour aider les prescripteurs. En outre, les TAMM se sont engagés à réaliser des études sur l'utilisation du médicament dans tous les États membres de l'UE afin de connaître le taux de mauvaise utilisation, tel que demandé par le CHMP.

## **2.8 Grossesse et allaitement**

La sécurité d'utilisation de produits contenant du méthylphénidate pendant la grossesse et l'allaitement a été évaluée par le CHMP, puis discutée lors du Groupe de travail sur la sécurité en décembre 2008. En général, il n'y a aucun signe de tératogénicité chez l'animal. Le RCP a été modifié dans ce sens.

## **3. Discussion et conclusion sur la sécurité en général**

Cet avis scientifique sur le méthylphénidate a examiné les données disponibles sur la sécurité fournies dans des essais cliniques, des études précliniques, des rapports spontanés et la littérature déjà publiée.

L'objectif principal était d'évaluer le risque cardiovasculaire du produit chez les enfants, mais d'autres risques ont également été évalués : risque cérébrovasculaire, effet sur la croissance et le traitement à long terme, risque psychiatrique et risque potentiel de leucémie.

Suite aux discussions du CHMP, il a été reconnu que d'autres données sur l'utilisation à long terme sont encore nécessaires afin de pouvoir évaluer l'effet potentiel du méthylphénidate sur les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. D'autres données sont également encore nécessaires afin d'évaluer le risque psychiatrique ainsi que les effets sur la croissance et le développement des enfants. Il faut que ces informations soient claires pour les prescripteurs et le public et il faut donc compléter le texte des informations sur le produit de chaque produit. En outre, des études cliniques sur ces problèmes sont en cours et les rapports finaux seront envoyés aux autorités compétentes. Les TAMM se sont aussi engagés à faire des recherches sur les effets à long terme sur le développement des enfants. Des études en cours sur la maturation sexuelle fourniront également de nouvelles données à ce sujet.

En termes de suicidabilité, les TAMM se sont engagés à utiliser leurs connaissances actuelles et à réaliser une méta-analyse sur les résultats disponibles issus de différentes études cliniques.

Il faut également prendre des mesures pour minimiser les risques afin d'identifier et d'évaluer de manière continue les risques potentiels. Les TAMM s'y sont engagés.

Les conclusions de cette évaluation ont entraîné une proposition du CHMP visant à renforcer et à harmoniser les informations sur le produit de chaque médicament, incluant la surveillance pré et post-traitement, à mettre à jour les paragraphes du RCP liés aux contre-indications et aux avertissements, à harmoniser les informations sur les réactions indésirables, à surveiller la posologie et l'utilisation et à mettre à jour les informations sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

La mise à jour proposée pour le RCP a été intégrée également dans la notice. Celle-ci sera testée quant à sa lisibilité pour l'utilisateur et les résultats seront soumis aux autorités compétentes.

En plus, l'harmonisation des conclusions des PSUR et des plans de gestion des risques par les TAMM permet de garantir l'évaluation simultanée des informations de sécurité par les États membres via le Groupe de travail de pharmacovigilance et la continuité de l'harmonisation.

#### **4. Avantages/risques**

En tenant compte de tous ces éléments, le CHMP a conclu que le rapport avantage/risque pour les produits contenant du méthylphénidate dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de six ans est positif et a recommandé le maintien de l'autorisation de mise sur le marché, conformément aux modifications apportées au Résumé des caractéristiques du produit et à la notice (détaillée dans l'Annexe III), pour les médicaments référencés dans l'Annexe I.

## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE**

Attendu que

- Le Comité a évalué la saisine présentée en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour tous les médicaments contenant du méthylphénidate à l'initiative de la Commission européenne.
- Le Comité a évalué toutes les données disponibles fournies relatives à la sécurité des produits contenant du méthylphénidate.
- Le Comité a évalué le rapport avantage/risque des médicaments contenant du méthylphénidate pour le traitement du TDAH chez les enfants de plus de 6 ans et chez les adolescents dans l'UE. Cette évaluation consiste en l'impact des risques cardiovasculaires, cérébrovasculaires et troubles psychiatriques sur le rapport avantages/risques. Le risque de cancérogénicité, les effets sur la croissance et les effets du traitement à long terme ont également été évalués.
- Le CHMP a conclu que les informations du produit de tous les produits contenant du méthylphénidate devaient contenir les mêmes informations de sécurité et a, par conséquent, recommandé l'harmonisation des paragraphes concernés dans les Résumés des caractéristiques du produit et dans les notices. En outre, les plans de gestion des risques de ces produits doivent également être harmonisés.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments référencés dans l'Annexe I, pour lesquels les modifications apportées aux paragraphes concernés du Résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont présentées dans l'Annexe III.

### **ANNEXE III**

#### **AMENDEMENTS AU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET A LA NOTICE**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

**Le traitement doit être initié sous le contrôle d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.**

#### Dépistage avant traitement

Avant de prescrire le méthylphénidate, une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire. Une anamnèse complète devra documenter les traitements concomitants, les troubles ou symptômes associés médicaux et psychiatriques antérieurs et actuels, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicable ; de plus, le poids et de la taille du patient devront être mesurés de manière précise avant le début du traitement et être notés sur une courbe de croissance (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Surveillance continue

La croissance des patients ainsi que leur état psychiatrique et cardiovasculaire devront être surveillés en continu (voir également rubrique 4.4).

- La pression artérielle et le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ;
- La taille, le poids et l'appétit doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et notés sur la courbe de croissance ;

- L'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques pré-existants doivent être suivies à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.

Il convient de surveiller les patients quant au risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus de méthylphénidate.

#### Adaptation posologique

L'augmentation de posologie sera réalisée avec prudence au début du traitement par méthylphénidate. L'adaptation posologique devra débuter à la dose la plus faible possible.

Il existe d'autres dosages de ce médicament ainsi que d'autres médicaments contenant du méthylphénidate.

*Le titulaire de l'AMM devra décrire la conversion de la dose (entre les formes) et les étapes de l'augmentation progressive de la dose qui concernent la forme et la force de leur propre produit contenant du méthylphénidate, dans chaque RCP relatif au méthylphénidate dans l'UE]*

La posologie quotidienne maximale de méthylphénidate est [à compléter au niveau national].

#### Utilisation prolongée (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est ni nécessaire, ni souhaitable, que la durée du traitement par méthylphénidate soit indéfinie. Le traitement est généralement interrompu pendant ou après la puberté. En cas d'administration de méthylphénidate pendant une période de temps prolongée (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il conviendra de réévaluer régulièrement l'utilité du traitement prolongé pour le patient et ce en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

#### Diminution de posologie ou arrêt du traitement

En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. En cas d'aggravation paradoxale des symptômes ou de survenue d'autres effets indésirables graves, la posologie sera réduite ou le traitement sera arrêté.

#### Adultes

L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

#### Sujets âgés

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

#### Enfants de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un des excipients
- Glaucome

- Phéochromocytome
- En cas de traitement par les inhibiteurs irréversibles non sélectifs de la mono-amine-oxydase (IMAO) ou pendant au minimum 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO, en raison du risque de survenue de poussée hypertensive (voir rubrique 4.5)
- Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose
- Diagnostic ou antécédents de dépression sévère, anorexie mentale ou troubles anorexiques, tendances suicidaires, symptômes psychotiques, troubles de l'humeur sévères, manie, schizophrénie, trouble de la personnalité psychopathique ou limite (borderline)
- Diagnostic ou antécédents de trouble bipolaire (affectif) épisodique et sévère (de type I) (et mal contrôlé)
- Troubles cardiovasculaires préexistants incluant hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique; cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies (troubles causés par un dysfonctionnement des canaux ioniques) pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital
- Préexistence de troubles cérébrovasculaires, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral

#### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants atteints de TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation très minutieuse, de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant en tenant compte de son âge

##### Utilisation à long terme (plus de 12 mois) chez l'enfant et l'adolescent.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation à long terme du méthylphénidate n'ont pas été évaluées de façon systématique au cours des études cliniques contrôlées. Il n'est pas nécessaire ni souhaitable, que la durée du traitement médicamenteux soit indéfinie. Le traitement est habituellement interrompu pendant ou après la puberté. Les patients traités par méthylphénidate à long terme (c'est-à-dire plus de 12 mois) devront être surveillés attentivement conformément aux recommandations décrites dans les rubriques 4.2 et 4.4, relatives à l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, l'apparition de nouveaux troubles psychiatriques ou l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants. Les troubles psychiatriques devant faire l'objet d'une surveillance sont décrits ci-dessous et incluent de manière non limitative : tics moteurs ou verbaux, comportement agressif ou hostile, agitation, anxiété, dépression, psychose, manie, délire, irritabilité, manque de spontanéité, retrait et persévération excessive.

Le médecin qui décide d'utiliser le méthylphénidate pendant des périodes de temps prolongées (plus de 12 mois) chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, devra réévaluer périodiquement l'utilité du traitement sur une période prolongée pour le patient et ce, en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci. Il est recommandé d'interrompre le traitement par méthylphénidate au moins une fois par an afin d'évaluer l'état de l'enfant (de préférence pendant les vacances scolaires). Une amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement qu'il soit temporaire ou définitif.

##### **Utilisation chez l'adulte**

L'utilisation de méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH. La sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

#### Utilisation chez le sujet âgé

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez le sujet âgé. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

#### Utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 6 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette classe d'âge.

#### Etat cardiovasculaire

Les patients chez lesquels un traitement par psychostimulants est envisagé devront être soigneusement interrogés quant à leurs antécédents (y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne) et être soumis à un examen médical rigoureux, afin de rechercher la présence d'une cardiopathie. Un examen cardiaque spécialisé devra ensuite être réalisé si les résultats initiaux font suspecter une cardiopathie ou de tels antécédents. Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant, au cours du traitement par méthylphénidate, des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

L'analyse des données issues des études cliniques du méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent atteint de TDAH, a montré que les patients traités par méthylphénidate peuvent fréquemment présenter des modifications des pressions artérielles systolique et diastolique de plus de 10 mm Hg au repos par comparaison au groupe contrôle. Les conséquences cliniques, à court et à long terme, de ces effets cardiovasculaires chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connues, mais la possibilité de complications cliniques résultant des effets observés lors des études cliniques ne peut être exclue. **La prudence est indiquée lors du traitement des patients chez lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.** Voir en rubrique 4.3 les contre-indications au traitement par méthylphénidate.

**L'état cardiovasculaire devra être surveillé soigneusement. La pression artérielle ainsi que le pouls devront être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois.**

L'administration de méthylphénidate est contre-indiquée dans certains cas de troubles cardiovasculaires préexistants **sous réserve de l'obtention d'un avis d'un spécialiste en cardiologie pédiatrique (voir rubrique 4.3).**

#### Mort subite et anomalies cardiaques structurelles pré-existantes ou autres troubles cardiaques sévères

Des cas de mort subite ont été rapportés lors de l'utilisation de stimulants du système nerveux central aux doses usuelles chez des enfants, dont certains présentaient des anomalies cardiaques structurelles ou d'autres problèmes cardiaques sévères. Bien que certains problèmes cardiaques sévères puissent entraîner à eux seuls un risque accru de mort subite, les psychostimulants ne sont pas recommandés chez les enfants ou les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, des anomalies graves du rythme cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques sévères qui pourraient les exposer à une vulnérabilité accrue vis-à-vis des effets sympathomimétiques des psychostimulants.

#### Mésusage et événements cardiovasculaires

Le mésusage des psychostimulants du système nerveux central peut être associé à une mort subite ou à d'autres événements indésirables cardiovasculaires sévères.

#### Troubles vasculaires cérébraux

Voir en rubrique 4.3 pour les troubles cérébrovasculaires pour lesquels un traitement par méthylphénidate est contre-indiqué. Les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires (ex. antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle)

devront être surveillés à chaque visite après l'initiation du traitement à la recherche de signes et symptômes neurologiques.

La vascularite cérébrale semble être une réaction idiosyncrasique très rare due à l'exposition au méthylphénidate. Il existe peu de preuves suggérant que les patients à risque accru puissent être identifiés et la survenue initiale des symptômes peut être la première manifestation d'un problème clinique sous-jacent. Un diagnostic précoce, fondé sur une forte suspicion, peut permettre l'arrêt rapide du méthylphénidate et l'instauration d'un traitement précoce. Le diagnostic devrait donc être envisagé chez tout patient développant de nouveaux symptômes neurologiques compatibles avec une ischémie cérébrale au cours d'un traitement par méthylphénidate. Ces symptômes peuvent inclure : céphalée sévère, engourdissement, faiblesse, paralysie, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints d'hémiplégie cérébrale infantile.

#### Troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques concomitants sont fréquents dans le TDAH et doivent être pris en compte lors de la prescription de psychostimulants. En cas d'apparition de symptômes psychiatriques ou d'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, le méthylphénidate ne doit pas être administré à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques chez le patient.

**La survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques doivent être surveillées à chaque augmentation de posologie, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite. L'arrêt du traitement peut alors être envisagé.**

#### Aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques préexistants

Les patients psychotiques traités par méthylphénidate peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée.

#### Survenue de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administrations de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. En cas d'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques, le rôle du méthylphénidate sera évalué et un arrêt du traitement pourra être envisagé.

#### Agressivité ou comportement hostile

L'administration de psychostimulants peut provoquer l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement hostile. Les patients traités par méthylphénidate devront être surveillés étroitement au début du traitement, à chaque ajustement de doses puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite afin de déceler la survenue ou une aggravation d'un comportement agressif ou hostile. Le médecin devra évaluer la nécessité d'ajuster le schéma thérapeutique chez les patients présentant un changement dans leur comportement.

#### Tendances suicidaires

Les patients ayant des idées ou un comportement suicidaire au cours du traitement devront être immédiatement examinés par leur médecin. L'aggravation d'une affection psychiatrique sous-jacente devra être prise en considération et un possible lien de causalité avec le méthylphénidate devra être envisagé. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et il conviendra alors d'envisager l'arrêt du traitement par méthylphénidate.

#### Tics

Le méthylphénidate peut provoquer l'apparition ou une aggravation de tics moteurs ou verbaux. Une aggravation du syndrome de Gilles de la Tourette a également été rapportée. Une évaluation des

antécédents familiaux ainsi qu'un examen clinique à la recherche de tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette devront être réalisées chez l'enfant avant l'administration de méthylphénidate. L'apparition ou l'aggravation des tics devra être surveillée régulièrement au cours du traitement par méthylphénidate.

**La surveillance devra être effectuée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

#### Anxiété, agitation ou tension psychique

Le méthylphénidate est associé à une aggravation de symptômes préexistants d'anxiété, d'agitation ou de tension psychique. Une évaluation clinique de l'anxiété, l'agitation ou de la tension psychique devra être réalisée avant l'administration de méthylphénidate. **Une surveillance régulière de la survenue ou de l'aggravation de ces symptômes au cours du traitement devra être réalisée en évaluant les patients à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois ou à chaque visite.**

#### Formes de trouble bipolaire

Lors de l'utilisation de psychostimulants pour le traitement d'un TDAH, une attention particulière devra être portée chez les patients présentant un trouble bipolaire associé (y compris un trouble bipolaire de type I non traité ou d'autres formes de troubles bipolaires), en raison de la survenue possible d'un épisode mixte ou d'un épisode maniaque chez ces patients. Avant d'initier un traitement par méthylphénidate, les patients présentant des symptômes dépressifs associés devront être dépistés correctement afin de déterminer s'ils présentent un risque accru de trouble bipolaire. Ce dépistage devra inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, comportant les antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

**Il est essentiel d'effectuer un suivi étroit et continu de ces patients (voir ci-dessus « Troubles psychiatriques » et rubrique 4.2). L'apparition de symptômes doit être surveillée à chaque adaptation posologique, puis au moins tous les 6 mois et à chaque visite.**

#### Croissance

Un ralentissement staturo-pondéral modéré a été rapporté lors de l'administration sur une période prolongée de méthylphénidate chez l'enfant.

A ce jour, les effets du méthylphénidate sur la taille et le poids définitifs de l'enfant sont inconnus et sont actuellement étudiés.

**Au cours du traitement par méthylphénidate, la croissance devra être surveillée : la taille, le poids et l'appétit de l'enfant doivent être mesurés au moins tous les 6 mois et une courbe de croissance devra être tenue à jour.** Il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients ne présentant pas la croissance ou la prise de poids attendues.

#### Convulsions

Le méthylphénidate doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épiléptogène chez les patients ayant des antécédents de convulsions, chez les patients ayant présenté des anomalies de l'EEG en l'absence de convulsions et rarement chez des patients sans antécédents de convulsions ni anomalies de l'EEG. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition de convulsions, le traitement par méthylphénidate devra être arrêté.

#### Abus, mésusage et usage détourné

Le risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate doit être étroitement surveillé.

Le méthylphénidate doit être administré avec précaution chez les patients ayant une dépendance connue aux drogues ou à l'alcool en raison du risque d'abus, de mésusage, ou d'usage détourné.

Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des

épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir, en particulier lors d'une utilisation abusive par voie parentérale.

L'âge du patient, la présence de facteurs de risque de mésusage d'une substance (tels qu'un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble de la conduite ou un trouble bipolaire) ainsi qu'un abus de substances antérieur ou actuel par le patient doivent être pris en compte avant de décider l'initiation d'un traitement d'un TDAH. Il est recommandé d'être prudent chez les patients présentant une instabilité émotionnelle, comme chez ceux ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool, en raison d'une augmentation possible des doses par les patients.

Pour les patients présentant un risque élevé d'usage médicamenteux abusif, l'utilisation du méthylphénidate et d'autres psychostimulants peut ne pas être adaptée, un traitement par un médicament non stimulant devra alors être envisagé.

#### Sevrage

Il est indispensable de surveiller attentivement le patient à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, car une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent alors être révélées. En conséquence, un suivi prolongé pourra s'avérer nécessaire chez certains patients.

Une surveillance attentive du patient devra être effectuée au cours d'un sevrage pour utilisation abusive de méthylphénidate, en raison d'un risque d'apparition d'une dépression sévère.

#### Fatigue

Le méthylphénidate ne doit pas être utilisé pour la prévention ou le traitement d'états de fatigue normaux.

#### Excipients : Intolérance au galactose ou au saccharose

Ce produit contient du lactose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce produit contient du saccharose : les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Choix de la formulation de méthylphénidate

Le choix de la formulation du médicament contenant du méthylphénidate, devra être effectué par le médecin spécialiste au cas par cas ; ce choix dépendra de la durée de l'effet souhaitée.

#### Contrôle anti-dopage

Le méthylphénidate peut donner des résultats faussement positifs lors de la recherche d'amphétamines, notamment avec les immunoessais.

#### Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthylphénidate chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

#### Surveillance hématologique

La tolérance à long terme du méthylphénidate n'est pas totalement connue.

Un arrêt du traitement devra être envisagé en cas de leucopénie, thrombocytopénie, anémie ou autres modifications incluant celles indiquant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

## 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

### Interaction pharmacocinétique

L'effet du méthylphénidate sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'association de méthylphénidate avec d'autres médicaments, notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique.

Le cytochrome P450 n'intervient pas de façon cliniquement significative dans le métabolisme du méthylphénidate.

Une modification significative de la pharmacocinétique du méthylphénidate par l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 n'est pas attendue. Inversement, les énantiomères d- et l- du méthylphénidate n'inhibent pas de façon significative les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Cependant, des cas d'inhibition possible du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone) et de certains antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été rapportés. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par le méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques (ou, dans le cas des anticoagulants coumariniques, le temps de coagulation).

### Interactions pharmacodynamiques

#### Antihypertenseurs

Le méthylphénidate peut diminuer l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

#### Utilisation concomitante de médicaments augmentant la tension artérielle

La prudence est recommandée chez les patients traités par méthylphénidate et recevant un autre médicament pouvant augmenter la pression artérielle (voir également les rubriques sur les affections cardiovasculaires et vasculaires cérébrales de la rubrique 4.4).

En raison de la possibilité de poussée hypertensive, le méthylphénidate est contre-indiqué chez les patients traités (traitement en cours ou au cours des 2 semaines précédentes) par des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la MAO (voir rubrique 4.3).

#### Consommation d'alcool

L'alcool peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, y compris du méthylphénidate. Il est donc recommandé aux patients de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement.

#### Utilisation d'agents anesthésiques halogénés

Il existe un risque de poussée hypertensive peropératoire. En cas d'intervention programmée, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être administré le jour de l'intervention.

#### Utilisation d'agonistes alpha-2 adrénergiques centraux (ex. clonidine)

Des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine. La sécurité d'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes alpha-2-adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

#### Utilisation en association avec des médicaments dopaminergiques

La prudence est recommandée lors de l'administration de méthylphénidate en association avec des médicaments dopaminergiques, y compris les antipsychotiques. Le méthylphénidate augmente principalement les taux extracellulaires de dopamine ; de ce fait, le méthylphénidate peut provoquer

des interactions pharmacodynamiques lorsqu'il est administré avec des agonistes directs ou indirects de la dopamine (y compris la L-DOPA et les antidépresseurs tricycliques) ou avec les antagonistes de la dopamine (y compris les antipsychotiques).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données sur l'utilisation du méthylphénidate chez la femme enceinte sont limitées.

Des cas de toxicité cardiorespiratoire néonatale, notamment des tachycardies et des détresses respiratoires fœtales, ont été rapportés dans le cadre des notifications spontanées.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence qu'une toxicité du méthylphénidate sur la reproduction à doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée sauf si le médecin considère que le retard de l'instauration du traitement représente un risque supérieur pour la grossesse.

##### Allaitement

Le méthylphénidate a été retrouvé dans le lait maternel d'une mère traitée par méthylphénidate.

Le cas d'un nourrisson dont le poids corporel a diminué (chiffre indéterminé) pendant la période d'exposition au méthylphénidate a été rapporté. Le nourrisson a retrouvé son poids puis en a repris après l'interruption du traitement de la mère par méthylphénidate. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu.

Il convient de décider d'arrêter l'allaitement ou s'abstenir/interrompre un du traitement par méthylphénidate, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le méthylphénidate peut provoquer des sensations vertigineuses, de la somnolence ou des troubles visuels, y compris des difficultés d'accommodation, une diplopie ou une vision floue. Il peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis, qu'en cas de survenue, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau ci-dessous présente tous les événements indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques et les cas rapportés spontanément après la commercialisation de {*Nom de fantaisie*} ainsi que les événements indésirables rapportés après administration d'autres formes de chlorhydrate de méthylphénidate. Lorsque la fréquence des EI observée avec {*Nom de fantaisie*} a été différente de la fréquence observée avec d'autres formulations de méthylphénidate, la fréquence la plus élevée issue des deux bases de données a été retenue.

Estimation de la fréquence :

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ )

très rare ( $< 1/10\ 000$ )

inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

| Classe de systèmes d'organes                               | Réactions indésirables aux médicaments |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Fréquence                              |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
|                                                            | Très fréquent                          | Fréquent                                                                                                                                    | Peu fréquent                                                                                                                                                                                             | Rare                                         | Très rare                                                                                                                       | Inconnu                                                                                                                            |
| <b>Infections et infestations</b>                          |                                        | rhinopharyngite                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |                                        |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |                                              | Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique                                                                | pancytopénie                                                                                                                       |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |                                        |                                                                                                                                             | réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, œdème auriculaire, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices, urticaire, prurit, rash et éruption cutanée. |                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition*</b>         |                                        | anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant* |                                                                                                                                                                                                          |                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| <b>Affections psychiatriques*</b>                          | insomnie, nervosité                    | anorexie, labilité émotionnelle, agressivité*, agitation*, anxiété*, dépression*, irritabilité, comportement anormal                        | troubles psychotiques*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles*, colère, idées suicidaires*, altération de l'humeur, mouvements                                                                 | manie*, désorientation, trouble de la libido | comportement suicidaire (y compris suicide), état dépressif transitoire*, pensées anormales, apathie, comportements répétitifs, | délires*, troubles de la pensée*, état confusionnel, dépendance. Des cas d'abus et de dépendance ont été décrits, plus fréquemment |

| Classe de systèmes d'organes         | Réactions indésirables aux médicaments |                                                              |                                                                                                                                                    |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Fréquence                              |                                                              |                                                                                                                                                    |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
|                                      | Très fréquent                          | Fréquent                                                     | Peu fréquent                                                                                                                                       | Rare                                                  | Très rare                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Inconnu                                                                                                                                                                                          |
|                                      |                                        |                                                              | d'humeur, agitation, pleurs, tics*, aggravation de tics préexistants ou du syndrome de Gilles de la Tourette*, hypervigilance, troubles du sommeil |                                                       | idées fixes                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | avec les formulations à libération immédiate (fréquence inconnue).                                                                                                                               |
| <b>Affections du système nerveux</b> | céphalée                               | vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence | sédation, tremblements                                                                                                                             |                                                       | convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible. Syndrome malin des neuroleptiques (SMN ; les cas étaient mal documentés et dans la plupart des cas, les patients prenaient également d'autres médicaments. Par conséquent, le rôle du méthylphénidate n'est pas clair). | troubles cérébrovasculaires* (y compris vascularite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), convulsions de type grand mal*, migraine |
| <b>Affections oculaires</b>          |                                        |                                                              | diplopie, vision floue                                                                                                                             | difficultés d'accommodation, mydriase, trouble visuel |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Affections cardiaques *</b>       |                                        | arythmie, palpitations, tachycardie                          | douleur thoracique                                                                                                                                 | angine de poitrine                                    | arrêt cardiaque, infarctus du myocarde                                                                                                                                                                                                                                                                           | tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles                                                                                                                                       |

| Classe de systèmes d'organes                                  | Réactions indésirables aux médicaments |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |      |                                                                              |                               |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                               | Fréquence                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |      |                                                                              |                               |
|                                                               | Très fréquent                          | Fréquent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Peu fréquent                      | Rare | Très rare                                                                    | Inconnu                       |
|                                                               |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |      |                                                                              | ventriculaires, extrasystoles |
| <b>Affections vasculaires *</b>                               |                                        | hypertension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |      | artérite et/ou occlusion cérébrale, extrémités froides, phénomène de Raynaud |                               |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                                        | toux, douleur pharyngolaryngée                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | dyspnée                           |      |                                                                              |                               |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         |                                        | douleurs abdominales, diarrhée, nausée, gêne épigastrique et vomissements.<br>-< <i><b>pour inclusion dans le RCP des formulations à libération non modifiée :</b></i><br>« Ces événements se manifestent généralement au début du traitement et peuvent être soulagés par la prise concomitante de nourriture. »><br>Sécheresse buccale | constipation                      |      |                                                                              |                               |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | élévations des enzymes hépatiques |      | fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique                        |                               |

|                                                                |  |                                                                                                                         |                                                                     |                                            |                                                                                                                                                                      |                               |
|----------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |  | alopécie, prurit, rash, urticaire                                                                                       | œdème angioneurotique, réactions bulleuses, réactions exfoliatrices | hyperhidrose, éruption maculaire, érythème | érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, érythème pigmenté fixe                                                                                                  |                               |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>         |  | arthralgie                                                                                                              | myalgie, secousses musculaires                                      |                                            | crampes musculaires                                                                                                                                                  |                               |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>               |  |                                                                                                                         | hématurie                                                           |                                            |                                                                                                                                                                      |                               |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       |  |                                                                                                                         |                                                                     | gynécomas tie                              |                                                                                                                                                                      |                               |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |  | pyrexie, retard de croissance lors de traitements prolongés chez l'enfant*                                              | douleur thoracique, fatigue                                         |                                            | mort subite d'origine cardiaque*                                                                                                                                     | gêne thoracique, hyperthermie |
| <b>Investigations</b>                                          |  | modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (généralement une augmentation) *, perte de poids* | souffle cardiaque, augmentations des enzymes hépatiques             |                                            | augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, diminution de la numération plaquettaire, numération leucocytaire anormale |                               |

\*Voir Rubrique 4.4

#### 4.9 Surdosage

Le retard de libération de méthylphénidate à partir de la formulation devra être pris en compte lors du traitement d'un surdosage.

## Signes et symptômes

L'intoxication aiguë par le méthylphénidate est due principalement à l'hyperstimulation du système nerveux central et du système sympathique, et peut se traduire par : vomissements, agitation, tremblements, hyperréflexie, secousses musculaires, convulsions (éventuellement suivies de coma), euphorie, confusion, hallucinations, délire, transpiration, réactions vasomotrices, céphalée, hyperthermie, tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, hypertension, mydriase et sécheresse des muqueuses.

## Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage au méthylphénidate.

Le traitement consiste en la mise en œuvre de mesures symptomatiques appropriées.

Le patient devra être surveillé afin qu'il ne s'inflige pas de blessures et afin de le protéger contre les stimuli externes qui pourraient aggraver l'hyperstimulation déjà existante. Si la symptomatologie n'est pas trop grave et que le patient est conscient, on pourra évacuer le contenu de l'estomac à l'aide de manoeuvres émétiques ou d'un lavage gastrique. Avant de procéder à un lavage gastrique, il est nécessaire de contrôler l'agitation et les convulsions (le cas échéant) et de protéger les voies aériennes. Les autres mesures de détoxication intestinale consistent à administrer du charbon activé et un purgatif. En cas d'intoxication sévère, on administrera une benzodiazépine après en avoir évalué soigneusement le dosage, avant de procéder au lavage gastrique.

Des soins intensifs devront être mis en œuvre pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires suffisants ; des moyens externes de refroidissement peuvent être nécessaires en cas d'hyperthermie.

L'efficacité de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse extracorporelle n'a pas été établie lors d'un surdosage en méthylphénidate.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat pendant toute leur vie, ont montré une augmentation des tumeurs malignes hépatiques uniquement chez les souris mâles. L'extrapolation de ces résultats à l'espèce humaine n'est pas connue.

Le méthylphénidate n'a pas modifié les fonctions de reproduction, ni la fertilité à des doses correspondant à de faibles multiples de la dose recommandée en clinique.

### Grossesse – développement embryonnaire et fœtal

Le méthylphénidate n'est pas considéré comme étant tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité fœtale (c'est-à-dire perte totale de la portée) et maternelle a été rapportée chez le rat à doses maternotoxiques.

## **NOTICE**

...[ ]...

## **1. QU'EST-CE QUE LE METHYLPHENIDATE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE?** ...[ ]...

Le méthylphénidate est utilisé pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les adolescents et les enfants de 6 ans et plus, lorsque d'autres mesures non pharmaceutiques seules se sont avérées insuffisantes.

Le méthylphénidate doit être utilisé en même temps que d'autres formes de traitement, dans le cadre d'un programme de traitement global. Un programme de traitement global comprend en général des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'une pharmacothérapie, et vise à stabiliser les enfants présentant un TDAH avec des symptômes pouvant inclure des antécédents chroniques de courtes durées de manque d'attention, de distraction, de labilité émotionnelle, d'impulsivité, d'hyperactivité modérée à sévère, de signes neurologiques mineurs et d'électroencéphalographie (EEG) anormale. La capacité d'apprentissage peut être réduite ou pas. Le diagnostic ne peut pas être établi uniquement sur la présence d'un ou de plusieurs symptômes. Un diagnostic correct nécessite l'utilisation de ressources médicales et spécialisées relevant du domaine psychologique, éducatif et social.

**Le traitement par le méthylphénidate ne doit être mis en place et administré que sous la surveillance d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfance et/ou de l'adolescent.**

Le traitement par le méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser le médicament doit reposer sur une évaluation très minutieuse de la gravité et de la chronicité des symptômes de l'enfant par rapport à l'âge de ce dernier. Le méthylphénidate doit toujours être utilisé de cette manière, conformément à l'indication autorisée et en respectant les lignes directrices relatives à la prescription et au diagnostic.

...[ ]...

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre du méthylphénidate?

...[ ]...

### **Ne prenez jamais du méthylphénidate si vous ou votre enfant**

- êtes allergiques (hypersensibles) au méthylphénidate ou à l'un de ses autres composants;
- souffrez d'un glaucome (pression élevée à l'intérieur de l'œil);
- présentez un phaeochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- prenez des médicaments connus comme étant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pour la dépression ou avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours;
- avez des problèmes de thyroïde;
- souffrez d'anorexie nerveuse ou de troubles anorexiques;
- souffrez de dépression, de troubles de l'humeur, de manies ou avez des pensées suicidaires;
- souffrez de symptômes psychotiques, de schizophrénie ou de trouble de la personnalité psychopathique/borderline;
- avez un diagnostic ou des antécédents de trouble (affectif) bipolaire sévère et épisodique (de type I);
- avez des problèmes cardiaques, tels que des antécédents de crise cardiaque, des battements de cœur irréguliers, une douleur et une gêne dans la poitrine, une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ou d'importants problèmes de structure ou de fonction cardiaque qui existaient à la naissance;
- avez une tension artérielle très élevée et un rétrécissement des vaisseaux, pouvant entraîner des douleurs dans les bras et les jambes;
- avez eu une affection cérébrovasculaire telle qu'une attaque, un anévrisme cérébral ou des anomalies vasculaires, notamment une vasculite cérébrale.

Le méthylphénidate n'est pas autorisé pour une utilisation chez les adultes présentant un TDAH.

Le méthylphénidate ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 6 ans, ni aux personnes âgées, car la sécurité et les bénéfices de son utilisation n'ont pas été établis dans ces groupes d'âge.

### **Faites attention avec le méthylphénidate et informez un médecin si vous ou votre enfant**

- avez reçu une prescription de ces comprimés pour une durée de plus de 12 mois (voir la section 3 ci-dessous relatif à l'utilisation de longue durée);
- entrez dans la puberté (adolescence);
- êtes sur le point d'arrêter de prendre du méthylphénidate, parce que votre médecin peut vouloir surveiller votre enfant pour la dépression;
- avez une maladie cardiaque ou un autre problème cardiaque grave;
- avez eu des crises (convulsions, épilepsie) ou des EEG (enregistrements de l'activité électrique du cerveau) anormaux;
- avez une tension artérielle élevée;
- avez des problèmes de foie ou de reins;
- présentez des troubles psychiatriques;
- avez des tics moteurs ou verbaux (contractions répétées, difficiles à contrôler, de certaines parties du corps ou répétition de sons et de mots);
- voyez, entendez ou ressentez quelque chose qui n'existe pas (hallucinations);
- croyez des choses fausses (illusions);
- êtes particulièrement soupçonneux (paranoïa);
- ressentez des sautes d'humeur, telles que des pensées qui se bousculent ou impulsives, suivies d'irritabilité ou de repli émotionnel ou social;
- avez des pensées ou des actions suicidaires;
- vous sentez dépressifs ou coupables;
- vous sentez agités, anxieux ou tendus;
- avez un comportement agressif ou hostile nouveau ou qui empire.

**Indiquez à votre médecin avant le traitement si l'une des affections ou l'un des symptômes ci-dessus s'applique à vous ou à votre enfant.**

**Les vérifications que votre médecin effectuera avant le traitement par le méthylphénidate sont les suivantes:**

Pour déterminer si le méthylphénidate est le bon médicament pour vous ou votre enfant, votre médecin parlera avec vous de:

- tout médicament que vous ou votre enfant prenez;
- toute autre maladie (par exemple, affections cardiaques) que vous, votre enfant ou votre famille pouvez avoir;
- de l'existence éventuelle d'antécédents de décès subit inexpliqué dans la famille;
- ce que vous ou votre enfant ressentez, p. ex. si vous êtes émotif, si vous avez des pensées bizarres ou si vous en avez eu dans le passé;
- tout problème de santé mentale, psychiatrique ou comportemental que vous, votre enfant ou d'autres membres de votre famille avez ou avez eu dans le passé. Votre médecin vous demandera en particulier si vous ou votre enfant avez un risque de trouble (affectif) bipolaire, qui nécessitera une vérification de vos antécédents psychiatriques, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression;
- de votre taille, votre poids, votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle, ou ceux de votre enfant; votre médecin les mesurera et les inscrira sur un diagramme;
- d'éventuels antécédents familiaux de tics.

Il est important de donner toutes les informations afin que votre médecin puisse déterminer si le méthylphénidate est le bon médicament pour vous ou votre enfant. Votre médecin peut décider qu'il est nécessaire que vous ou votre enfant passiez d'autres tests médicaux avant que vous ou votre enfant preniez ce médicament.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments, le méthylphénidate peut modifier leur efficacité ou entraîner des effets indésirables. Avant de prendre du méthylphénidate, vérifiez avec votre médecin si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments suivants:

- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs et irréversibles (utilisés pour traiter la dépression);
- agents vasopresseurs (médicaments qui peuvent augmenter la tension artérielle);
- médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, par exemple clonidine, guanéthidine, vérapamil, propranolol, etc.;
- certains remèdes contre la toux et le rhume contenant des composants pouvant modifier la tension artérielle, de sorte qu'il est important de vérifier avec votre pharmacien quand vous achetez un de ces produits;
- des médicaments contre la dépression, notamment amitriptyline, imipramine et fluoxétine, paroxétine;
- des médicaments contre l'épilepsie (anticonvulsants) (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, primidone, etc.);
- des médicaments qui fluidifient le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins (fluidifiants sanguins, p. ex. warfarine);
- des médicaments dopaminergiques, y compris des antipsychotiques.

Si une intervention chirurgicale utilisant un anesthésique halogéné (un certain type d'anesthésique) est prévue, vous ou votre enfant ne devez pas prendre du méthylphénidate le jour de l'opération, en raison du risque d'une augmentation subite de la tension artérielle pendant l'intervention.

### **Dépistage de la toxicomanie**

Ce médicament peut induire un résultat positif lorsque des tests sont pratiqués pour constater la prise de drogues.

Si vous avez un doute quant à la présence d'un médicament que vous ou votre enfant prenez sur la liste ci-dessus, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre du méthylphénidate.

*{À inclure dans la notice des formulations de méthylphénidate à libération non modifiée:}*

### **Prise de méthylphénidate avec des aliments et des boissons**

«Prendre le méthylphénidate en même temps que de la nourriture peut aider à soulager les douleurs d'estomac, les nausées ou les vomissements.»

### **Prise de méthylphénidate avec de l'alcool**

Vous ou votre enfant ne devez pas absorber d'alcool pendant que vous prenez ce médicament, car l'alcool peut aggraver les effets indésirables de ce médicament. N'oubliez pas que certains aliments et médicaments contiennent de l'alcool.

### **Grossesse et allaitement**

Avant d'utiliser le méthylphénidate, indiquez à votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant:

- êtes sexuellement actifs. Votre médecin parlera avec vous de contraception;
- êtes ou pensez que vous pouvez être enceinte. Votre médecin décidera si vous ou votre fille devez utiliser le méthylphénidate;
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. Il existe des informations limitées suggérant que le méthylphénidate passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, votre médecin décidera si vous ou votre fille pouvez allaiter pendant que vous êtes sous méthylphénidate.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pouvez ressentir des sensations de vertige, de la somnolence et des troubles de la vision lorsque vous prenez du méthylphénidate. Si de tels effets indésirables se manifestent, il peut être dangereux d'effectuer des activités à risque, comme conduire, utiliser des machines, circuler à vélo ou grimper dans des arbres, jusqu'à ce que vous soyez certains que vous ou votre enfant n'êtes pas susceptibles d'être touchés.

### **Informations importantes concernant certains composants du méthylphénidate**

*[À compléter au niveau national, le cas échéant]*

...[ ]...

### **3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> LE METHYLPHENIDATE**

...[ ]...

Avant de commencer le traitement, chaque fois que vous changez de dose, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite chez le médecin, ce dernier vous fera passer différents tests pour s'assurer que le méthylphénidate présente toujours une sécurité d'emploi et un bénéfice acceptables. Ces tests comprendront:

- la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque et l'enregistrement des résultats sur un diagramme, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite;
- la mesure de votre taille, poids et appétit et l'enregistrement des résultats sur un diagramme, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite;

- l'évaluation des symptômes psychiatriques, chaque fois que votre dose est modifiée, puis au moins tous les six mois ou à chaque visite.

### **Titration de la dose**

Il est nécessaire de déterminer avec précision la dose au début du traitement par le méthylphénidate. La titration de la dose doit commencer à la dose la plus faible possible.

Il faut <toujours> <prendre> <utiliser> le méthylphénidate exactement de la manière que votre médecin vous a indiquée. Si vous n'êtes pas sûr, vous devez vérifier avec votre < médecin> <ou> <pharmacien>. <La dose habituelle est de ...>.

**Si vous ou votre enfant ne vous sentez pas mieux avec ce médicament, votre médecin peut décider qu'il est nécessaire de prendre un autre traitement. Si l'état de votre enfant ne s'améliore pas après 1 mois de traitement par le méthylphénidate, informez-en votre médecin.**

### **Traitement de longue durée**

Il n'est pas nécessaire que le traitement par le méthylphénidate soit indéfini. Si le méthylphénidate est pris pendant plus d'un an, votre médecin doit arrêter votre traitement par le méthylphénidate pendant une courte période une fois par an, pour voir si le médicament est encore nécessaire. Vous ou votre enfant pouvez continuer à voir un bénéfice lorsque le méthylphénidate est arrêté de façon temporaire ou permanente. Cela peut se faire pendant les vacances scolaires.

Les patients sous traitement de longue durée (c'est-à-dire pendant plus de 12 mois) doivent être suivis avec attention, en particulier pour l'état cardiovasculaire, la croissance, l'appétit, le développement *de novo* ou l'aggravation de symptômes psychiatriques préexistants.

### **Abus**

Il convient de surveiller votre enfant pour le risque de détournement, de mésusage et d'abus du méthylphénidate. Un abus de méthylphénidate de longue date peut entraîner une tolérance marquée, une dépendance psychologique, un comportement anormal, des épisodes psychotiques. Ce médicament n'est destiné qu'à vous ou à votre enfant. Il ne doit être utilisé que sur prescription d'un médecin et ne doit donc être donné à personne d'autre. Il peut être nocif pour d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que votre enfant.

### **Si vous avez < pris> <utilisé> plus de méthylphénidate que vous n'auriez dû**

Si vous ou votre enfant avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche et indiquez-leur combien de comprimés ont été ingérés.

Les signes d'une surdose peuvent être: vomissements, agitation, frissons, augmentation des mouvements incontrôlés, contractions des muscles, crises (pouvant être suivies d'un coma), sensation de bonheur extrême, confusion (confusion grave), hallucinations (fait de voir, de sentir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles), transpiration, rougissement, maux de tête, fièvre élevée, modifications des battements cardiaques (ralentis, accélérés ou irréguliers), tension artérielle élevée, pupilles dilatées et sécheresse du nez et de la bouche.

### **Si vous oubliez de <prendre> <utiliser> le méthylphénidate**

<Vous ou votre enfant devez prendre la dose suivante à l'heure convenue. Ne prenez jamais de double dose pour compenser < le comprimé> < la dose> oublié(e) < ...>.>

## **Si vous arrêtez < de prendre> <d'utiliser> le méthylphénidate**

L'administration des comprimés ne doit pas s'arrêter brusquement. Vous devez scrupuleusement suivre les conseils de votre médecin. Une surveillance attentive est nécessaire pendant le sevrage, car il peut démasquer une dépression, ainsi qu'une suractivité chronique.

<Si vous avez toute autre question concernant l'utilisation de ce produit, contactez votre <médecin> <ou> <pharmacien>.>

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS?**

Comme tous les médicaments, le méthylphénidate peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit:

Très fréquent (plus d'une personne sur 10)

Fréquent (moins d'une personne sur 10, mais plus d'une personne sur 100)

Peu fréquent (moins d'une personne sur 100, mais plus d'une personne sur 1000)

Rare (moins d'une personne sur 1000, mais plus d'une personne sur 10 000)

Très rare (moins d'une personne sur 10 000)

Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants: nervosité, somnolence et maux de tête.

Certains effets indésirables pourraient être **graves**. Si vous souffrez d'un effet indésirable ou si vous vous inquiétez au sujet d'un des effets indésirables ci-dessous, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien**:

- changements graves de l'humeur ou de la personnalité
- manie
- troubles psychotiques, y compris hallucinations visuelles, tactiles ou auditives ou illusions
- palpitations, douleur inexplicable affaiblissante dans la poitrine, respiration courte (ces effets peuvent parfois être les signes d'une maladie cardiaque)
- paralysie ou mouvements et vision réduits, difficultés à parler (pourraient être les symptômes d'une vasculite cérébrale).

### **Effets sur la croissance et la maturation**

Lorsqu'il est utilisé pendant une période prolongée, le méthylphénidate peut provoquer un retard de croissance (gain de poids et/ou de taille) chez certains enfants. Votre médecin surveillera donc attentivement votre taille et votre poids ou ceux de votre enfant et si vous ou votre enfant mangez bien. Si vous ou votre enfant ne présentez pas une croissance ou une prise de poids normale, votre traitement par le méthylphénidate ou celui votre enfant peut être arrêté pendant une courte durée.

Autres effets indésirables:

### **Infections et infestations**

Fréquent: rhinopharyngite

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Très rares: anémie, leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique

Fréquence inconnue: pancytopenie

### **Affections du système immunitaire**

Peu fréquents: réactions d'hypersensibilité telles qu'un œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques, gonflement auriculaire, dermatoses bulleuses, dermatites exfoliatives, urticaire, prurit, éruptions érythémateuses et autres

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition\***

Fréquents: anorexie, diminution de l'appétit, ralentissement modéré de la croissance et de la prise de poids lors d'une utilisation prolongée chez les enfants\*

### **Affections psychiatriques\***

Très fréquents: insomnie, nervosité

Fréquents: anorexie, labilité émotionnelle, agressivité\*, agitation\*, anxiété\*, dépression\*, irritabilité, comportement anormal

Peu fréquents: troubles psychotiques\*, hallucinations auditives, visuelles et tactiles\*, colère, idées suicidaires\*, modification de l'humeur, sautes d'humeur, agitation, pleurs, tics\*, aggravation de tics préexistants ou syndrome de Tourette\*, hypervigilance, trouble du sommeil

Rares: manie\*, désorientation, troubles de la libido

Très rares: tentative de suicide (y compris suicide accompli)\*, humeur déprimée passagère\*, pensée anormale, apathie, comportements répétitifs, surconcentration

Fréquence inconnue: illusions\*, troubles de la pensée\*, état de confusion

### **Affections du système nerveux**

Très fréquents: maux de tête

Fréquents: sensation de vertige, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence

Peu fréquents: sédation, tremblements

Très rares: convulsions, mouvements choréo-athétosiques, déficit neurologique ischémique réversible, syndrome neuroleptique malin (SNM: les cas mentionnés étaient peu documentés et le plus souvent, les patients recevaient également d'autres médicaments, de sorte que le rôle du méthylphénidate n'est pas clair).

Fréquence inconnue: affections cérébrovasculaires\* (y compris vasculite, hémorragies cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, artérite cérébrale, occlusion cérébrale), crise de convulsions de type «grand mal»\*, migraine

### **Affections oculaires**

Peu fréquents: diplopie, vision floue

Rares: difficultés d'accommodation visuelle, mydriase, trouble de la vision

### **Affections cardiaques\***

Fréquents: arythmie, tachycardie, palpitations

Peu fréquent: douleur dans la poitrine

Rare: angine de poitrine

Très rares: arrêt cardiaque, infarctus du myocarde

Fréquence inconnue: tachycardie supraventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, extrasystoles

### **Affections vasculaires\***

Fréquent: hypertension

Peu fréquent:

Très rares: artérite et/ou occlusion cérébrale, froidure périphérique, phénomène de Raynaud

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquents: toux, douleur pharyngolaryngée

Peu fréquent: dyspnée

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquents: douleurs abdominales, diarrhée, nausées, embarras gastrique et vomissements – {à inclure dans la notice pour les formulations à libération non modifiée:} «ces effets surviennent habituellement au début du traitement et peuvent être atténués par une prise concomitante de nourriture», sécheresse de la bouche

Peu fréquent: constipation

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquents: augmentations des enzymes hépatiques

Très rares: fonction hépatique anormale, y compris coma hépatique

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquents: alopecie, prurit, éruption, urticaire

Peu fréquents: œdème angioneurotique, dermatoses bulleuses, dermatites exfoliatives

Rares: hyperhydrose, éruption maculaire, érythème

Très rares: érythème polymorphe, dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe

### **Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os**

Fréquent: arthralgie

Peu fréquents: myalgie, contractions musculaires

Très rares: crampes musculaires

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquents: hématurie

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Rare: gynécomastie

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquents: pyrexie, retard de croissance lors d'une utilisation prolongée chez les enfants\*

Peu fréquents: douleur dans la poitrine, fatigue

Très rares: mort cardiaque subite\*

Fréquence inconnue: gêne dans la poitrine, hyperpyrexie

### **Investigations**

Fréquents: modifications de la tension artérielle et du rythme cardiaque (en général une augmentation)\*, diminution de poids\*

Peu fréquents: murmure cardiaque\*, augmentation des enzymes hépatiques

Très rares: augmentation des phosphatases alcalines sanguines et de la bilirubine sanguine, diminution du nombre de plaquettes, nombre anormal de globules blancs

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

...[ ]...

#### **ANNEXE IV**

#### **CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## CONDITIONS RELATIVES AUX AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence le cas échéant, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont bien remplies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché.

### Informations sur le produit

#### Notice

Les TAMM doivent harmoniser les commentaires pertinents de la notice et ceux-ci doivent refléter les modifications proposées par le RCP. Le texte de la notice accepté par le CHMP doit être revu de façon à améliorer la lisibilité pour le patient ; il sera ensuite testé par l'utilisateur.

### Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

L'étude a été menée pour :

- 1) évaluer la relation entre l'utilisation des médicaments pour traiter le TDAH et le risque de maladie cardiovasculaire grave chez les enfants et les jeunes personnes âgés de 2 à 24 ans.
- 2) évaluer la relation entre l'utilisation des médicaments pour traiter le TDAH et le risque de maladie cardiovasculaire grave chez les adultes âgés de 25 à 64 ans.
- 3) réaliser des analyses supplémentaires importantes pour les décideurs tels que les médecins, les programmes d'état Medicaid, et les parents/patients.

Les TAMM évalueront le rapport final de l'étude, quand il sera publié, et mettront à jour le PGR principal et, le cas échéant, le RCP/la notice principaux, afin de se conformer aux résultats.

### Cytogénicité

Étude 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”* [Une évaluation contrôlée du traitement comportemental ouvert des effets du méthylphénidate à libération prolongée (Ritalin LA) sur la fréquence des anomalies cytogénétiques chez les enfants de 6 à 12 ans souffrant de trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité]. Le PGR principal et, le cas échéant le RCP/la notice principaux, doivent être mis à jour afin de se conformer aux résultats de cette étude.

Étude NCT 00341029 : *“Measurement of Cytogenetic Endpoints in Lymphocytes of Children Diagnosed With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Treated With Methylphenidate or Adderall”* (Mesure des critères d'évaluation cytogéniques sur les lymphocytes des enfants diagnostiqués avec trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et traités avec du méthylphénidate ou Adderall), réalisée par le US National Institute of Environmental Health Sciences, en collaboration avec l'Agence fédérale américaine des médicaments. Les TAMM évalueront le rapport final de l'étude, quand il sera publié, et mettront à jour le PGR et, le cas échéant, le RCP/la notice, afin de se conformer aux résultats.

### Croissance, développement et maturation sexuelle

Étude MTA. *“Effects of stimulant medication on growth in the MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD)”* [Effets d'une médication stimulante sur la croissance dans la MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD – Étude de traitement multimodal du TDAH)]. Étude réalisée par le Groupe coopératif MTA. Les TAMM évalueront le rapport final de l'étude, quand il sera publié, et mettront à jour le PGR et, le cas échéant, le RCP/la notice, afin de se conformer aux résultats.

Étude sur la maturation sexuelle : étude prospective, de deux ans, à long terme, ouverte et lancée par des chercheurs aux États-Unis sur 150 adolescents (12 à 17 ans) souffrant de TDAH, afin de déterminer si le traitement au méthylphénidate empêcherait cette population de fumer. Même si cette étude est centrée sur la prévention du tabagisme, des examens selon la classification de Tanner auront lieu tous les 6 mois pendant deux ans ; ils permettront de surveiller le développement pubertaire des sujets afin de montrer si le méthylphénidate a des effets sur la croissance et le développement des adolescents, par rapport à la moyenne de la population. Les TAMM mettront à disposition le rapport final de l'étude, quand il sera publié, et mettront à jour le PGR et, le cas échéant, le RCP/la notice, afin de se conformer aux résultats.

### **Effets psychiatriques**

Les TAMM feront des recherches sur la faisabilité de réaliser une méta-analyse concernant le risque de suicide lié à la consommation de méthylphénidate chez les enfants et adolescents hyperactifs, sur la base des données issues d'un essai clinique relatif au méthylphénidate, actuellement à la disposition des TAMM.

Si l'analyse sur la base des données actuellement disponibles s'avère faisable, les TAMM mettront les ressources à disposition afin de rendre cette analyse possible et mettront à jour le PGR afin de refléter les résultats.

### **Effets d'une utilisation à long terme**

Les TAMM se sont engagés à fournir une évaluation détaillée sur la faisabilité d'une étude scientifiquement valable, bien construite et sûre à long terme afin d'examiner les critères spécifiques des effets suivants :

- i) effets cognitifs indésirables
- ii) effets psychiatriques indésirables (p. ex. troubles de l'humeur, hostilité et troubles psychotiques)

Les TAMM ont l'intention d'insérer principalement des données concernant l'UE, mais l'étude de faisabilité présentera également la manière dont des sources de données non européennes peuvent être utilisées comme alternative. Si l'évaluation de faisabilité montre qu'une étude scientifiquement valable, bien construite et sûre à long terme est réalisable, les TAMM s'engageront alors à fournir un protocole détaillé. La durée proposée du suivi de chaque individu est de 5 ans. Au cours de ces 5 ans, l'accent sera particulièrement mis sur l'évaluation des effets d'une exposition cumulée d'au moins 18 mois. Étant donné qu'il s'agit d'une étude non interventionnelle, les TAMM n'auront aucun contrôle sur les pratiques réelles de prescriptions. Les patients proposés devront être les plus jeunes possible, tout en respectant les limites d'âge de la notice (c'est-à-dire, enfants âgés d'au moins 6 ans). Il est souhaité que ce soit une étude de cohorte, prospective qui soit réalisée. Les TAMM acceptent d'évaluer des groupes comparateurs appropriés.

### **Études sur l'utilisation du médicament, y compris évaluation d'une utilisation hors AMM/abus**

Les TAMM se sont engagés à fournir toutes les données rétrospectives disponibles chaque année, dans les cinq années à venir, à tous les États membres dans lesquels le méthylphénidate est utilisé, afin de permettre l'évaluation des changements d'utilisation dans le temps. Le cas échéant, des mesures de l'utilisation, c'est-à-dire des variables telles que les informations sur la quantité totale utilisée, l'âge du patient, son sexe, la dose prescrite, la durée d'utilisation, la continuité du traitement, les comorbidités, la médication concomitante, les données relatives au schéma d'utilisation et la spécialisation du médecin seront utilisées. L'engagement sera revu après 5 ans.

Dans les États membres qui disposent d'une base de données IMS, les TAMM examineront également l'utilisation hors AMM du méthylphénidate. Les TAMM envisageront également des méthodes alternatives pour réaliser l'examen de l'utilisation et de l'utilisation hors AMM dans les États

membres qui ne disposent pas encore d'une base de données multinationale (au niveau de l'UE), telle que l'IMS.

### **Outils d'information**

Les TAMM fourniront des outils harmonisés de minimisation des risques qui contiendront toutes les informations importantes du paragraphe Informations cliniques du RCP principal. :

- Guide de prescriptions pour les médecins
- Liste des actions à réaliser avant de prescrire et surveillance suivie pour les prescripteurs et, si possible, les soignants

### **PSUR**

Les TAMM harmoniseront la planification de création du PSUR pour les produits contenant du méthylphénidate et enverront une fois par an le PSUR concernant leurs produits respectifs pour les 3 années à venir. Ensuite, la fréquence sera revue. La synchronisation de l'envoi du PSUR permet aux autorités nationales compétentes d'effectuer plus facilement une évaluation commune et de donner une réponse harmonisée concernant les mises à jour du RCP /de la notice et du PGR.

### **Plans de gestion des risques**

Les TAMM doivent inclure, dans les caractéristiques de sécurité, le tableau final des risques potentiels et identifiés, tel que demandé par le CHMP.

Ils doivent évaluer les risques nouvellement identifiés ou potentiels ou les informations nouvelles ou importantes concernant les risques déjà identifiés et potentiels, dans le PGR sur une base continue.