

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti METILFENIDATO

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	uso orale

AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	compressa	uso orale
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	compressa	uso orale
BE - Belgio	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale

BE - Belgio	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
BE - Belgio	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
BE - Belgio	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
BE - Belgio	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	compresa	uso orale
BE - Belgio	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
BE - Belgio	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
BE - Belgio	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	uso orale
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale

CY - Cipro	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
CY - Cipro	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
CY - Cipro	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
CS – Repubblica ceca	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	compressa	uso orale
CS – Repubblica ceca	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
CS – Repubblica ceca	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
CS – Repubblica ceca	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
DK - Danimarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale

DK - Danimarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Comprese a rilascio prolungato	Uso orale
DK - Danimarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5 mg	Comprese	Orale
DK - Danimarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	10 mg	Comprese	Orale
DK - Danimarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	20 mg	Comprese	Orale
DK - Danimarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	Orale
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20 mg	Comprese	Orale
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Capsule rigide, rilascio modificato	Orale
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Comprese	Orale

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Compresse	Orale
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Capsule rigide, rilascio modificato	orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	compresse	uso orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	compresse	uso orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	compresse	uso orale
ES - Spagna	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
ES - Spagna	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale

ES - Spagna	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
ES - Spagna	JANSEN CILANG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	compresse	uso orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	Compresse	uso orale
ES - Spagna	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	compresse	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5mg	Compresse	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Compresse	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Compresse	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	Compresse a rilascio prolungato	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prlongada	20 mg	Compresse a rilascio prolungato	uso orale

ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Compresse a rilascio prolungato	uso orale
ES - Spagna	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Compresse a rilascio prolungato	uso orale
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
FI - Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	orale
FI – Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	Compresa a rilascio prolungato	orale
FI – Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	orale
FI – Finlandia	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	orale
FI – Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
FI – Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
FI – Finlandia	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
FI – Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	compresa	orale

FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	compressa	orale
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	compressa	orale
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	capsula rigida a rilascio prolungato	orale
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	capsula rigida a rilascio prolungato	orale
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	capsula rigida a rilascio prolungato	orale
FI - Finlandia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	capsula rigida a rilascio prolungato	orale
FR - Francia	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18mg	compressa a rilascio prolungato	orale
FR – Francia	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27mg	compressa a rilascio prolungato	orale

FR - Francia	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36mg	compressa a rilascio prolungato	orale
FR – Francia	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54mg	compressa a rilascio prolungato	orale
FR – Francia	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	compressa	orale
FR – Francia	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	compressa	orale
FR – Francia	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	compressa	orale
FR – Francia	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale

FR - Francia	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
FR – Francia	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
FR – Francia	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10mg	compressa	orale
FR – Francia	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20mg	capsula a rilascio modificato	orale
FR – Francia	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30mg	capsula a rilascio modificato	orale
FR - Francia	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40mg	capsula a rilascio modificato	orale
HU - Ungheria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	compressa	orale
HU - Ungheria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	capsule a rilascio prolungato	orale

HU - Ungheria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30mg	capsule a rilascio prolungato	orale
HU - Ungheria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40mg	capsule a rilascio prolungato	orale
IE – Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin	10mg	Compresse	Orale
IE – Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin LA	20mg, 30mg, 40mg	Capsule a rilascio modificato	Orale
IE – Irlanda	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18mg, 27mg 36mg, 54mg	Compresse a rilascio prolungato	Orale
IE – Irlanda	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5mg, 10mg, 20mg	Compresse	Orale
IE – Irlanda	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10mg, 20mg, 30mg	Capsule a rilascio modificato	Orale
IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 5 mg tablets	5mg	Compresse	Orale
IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 10 mg tablets	10mg	Compresse	Orale
IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 20 mg tablets	30mg	Compresse	Orale

IE – Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	Orale
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	Orale
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	Orale
LV – Lettonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
LV – Lettonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
LV – Lettonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
LV – Lettonia	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10mg	compresse	orale
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	uso orale

PT - Portogallo	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
PT - Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
PT - Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
PT - Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Uso orale
PT - Portogallo	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	compressa	Uso orale

PT - Portogallo	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	compressa	Uso orale
PT - Portogallo	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	compressa	Uso orale
RO Romania	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Compresse rivestite con film a rilascio prolungato	
RO Romania	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Compresse rivestite con film a rilascio prolungato	
RO Romania	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Compresse rivestite con film a rilascio prolungato	orale
SE – Svezia	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	Compresa a rilascio prolungato	orale
SE – Svezia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	Orale
SE – Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg - compressa 20, 30, 40 mg - capsula rigida a rilascio modificato	orale

SE – Svezia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	compressa	orale
SE – Svezia	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg - compressa 10, 20, 30, 40 - capsula rigida a rilascio prolungato	orale
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	COMPRESSA	ORAL USE
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO MODIFICATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO MODIFICATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO MODIFICATO	USO ORALE

UK – Regno Unito	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18MG	COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36MG	COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54MG	COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27MG	COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE

UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40MG	CAPSULA RIGIDA A RILASCIO PROLUNGATO	USO ORALE
UK – Regno Unito	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	5MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	10MG	COMPRESSA	USO ORALE
UK – Regno Unito	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	20MG	COMPRESSA	USO ORALE

IS Islanda	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
IS Islanda	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Compresa a rilascio prolungato	Orale
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Compresa a rilascio prolungato	Orale
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Compresa a rilascio prolungato	Orale
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Compresa a rilascio prolungato	Orale
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Compresa	Orale
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Compresa	Orale
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Compresa	Orale
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Compresa	Orale
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale

IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Compressa	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Medice	Medikid 10mg	11.56 mg	Compressa	Orale

	Postfach 2063 D-58634 Iserlohn				
DE - Germania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11.56 mg	Compressa	Orale
DE - Germania	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18. mg	Compressa a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27. mg	Compressa a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36. mg	Compressa a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54. mg	Compressa a rilascio prolungato	Orale

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale
DE - Germania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Compressa	Orale

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5. mg	Compresa	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20. mg	Compresa	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Orale
EL - Grecia	JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICAL S.A.C.I EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121 Tel: +30-210-6140061 Fax: +30-210-6140072	CONCERTA®	18 MG 36 MG 54 MG	COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	ORALE
EL - Grecia	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	COMPRESSE	ORALE
EL - Grecia	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Capsule rigide a rilascio modificato	ORALE
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Compresa 30	Orale
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Compresa a rilascio prolungato 30	Orale
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Compresa a rilascio prolungato 100	Orale
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10mg	compresa	Orale

MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	orale
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Capsula rigida a rilascio modificato	Orale
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
NL – Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	capsule a rilascio modificato	orale
NL – Paesi Bassi	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	capsule a rilascio modificato	orale

Bassi	; 4822 NK BREDA/NL				
NL – Paesi Bassi	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	capsule a rilascio modificato	orale
NL – Paesi Bassi	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	compresse a rilascio prolungato	orale
NL – Paesi Bassi	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	compresse a rilascio prolungato	orale
NL – Paesi Bassi	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	compresse a rilascio prolungato	orale

NL – Paesi Bassi	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	compresse a rilascio prolungato	orale
NL – Paesi Bassi	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	compresse	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	capsule a rilascio modificato	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	capsule a rilascio modificato	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	capsule a rilascio modificato	orale
NL – Paesi Bassi	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	capsule a rilascio modificato	orale

NO Norvegia	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	compressa a rilascio prolungato	orale
NO Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	compressa	orale
NO Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	compressa	orale
NO - Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	compressa	orale
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	capsula rigida a rilascio modificato	orale
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg – compressa) (20 mg, 30 mg, 40 mg – capsula rigida a rilascio prolungato)	orale
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	compressa a rilascio prolungato	orale
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein-Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	compressa	orale

PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	compressa a rilascio prolungato	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	compressa	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	compressa	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	compressa	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	capsula a rilascio prolungato	uso orale

PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	capsula a rilascio prolungato	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	capsula a rilascio prolungato	uso orale
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	capsula a rilascio prolungato	uso orale
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Compresse	Orale
LU Lussemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
LU Lussemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
LU Lussemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
LU Lussemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	compresse	orale

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	compresse	Orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Compresse	Orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Capsule	Orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Capsule	Orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Capsule	Orale
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Capsule	Orale
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Compresse a rilascio prolungato	Uso orale

SK – Slovacchia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
SK – Slovacchia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale
SK – Slovacchia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Compressa a rilascio prolungato	uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI PRESENTATI
DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione

Il 22 giugno 2007 la Commissione europea ha chiesto l'avvio di una procedura di deferimento al CHMP ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per quanto riguarda tutti i medicinali contenenti metilfenidato. La Commissione ha ritenuto che andassero valutati alcuni dubbi sulla sicurezza, comprendenti disordini cardiovascolari e cerebrovascolari, potenzialmente associati al trattamento con metilfenidato.

Il metilfenidato è disponibile in Europa da decenni per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini dai 6 anni di età in su. Si tratta di un farmaco simile alle anfetamine classificato come farmaco controllato, il che impone restrizioni sulla prescrizione e la manipolazione.

Il metilfenidato è indicato come parte di un programma di trattamento completo per l'ADHD nei bambini di oltre 6 anni di età in cui le sole misure correttive si dimostrino insufficienti. Il trattamento va condotto sotto la supervisione di uno specialista di disturbi comportamentali dell'infanzia. Il trattamento farmacologico viene di norma interrotto durante o dopo la pubertà.

L'ADHD viene definito dai segni fondamentali che sono mancanza di attenzione, iperattività e impulsività. L'ADHD compare spesso in concomitanza con altre comorbidità come comportamento di opposizione/sfida e disturbo della condotta, problemi di apprendimento, ansia, depressione, tic e sindrome di Tourette. Sebbene i criteri diagnostici dell'ADHD escludano i bambini con disordini dello sviluppo, come sindrome di Asperger, alcuni studiosi sostengono che tali patologie possono coesistere.

I bambini con ADHD di grado severo possono sviluppare scarsa autostima e problemi emotivi e sociali. L'ADHD può inoltre avere gravi ripercussioni sull'educazione del bambino. Per alcuni di questi bambini il trattamento con metilfenidato, unitamente ad altre forme di trattamento non strettamente medico, può ridurre i sintomi dell'iperattività e migliorare la qualità di vita. I segni di ADHD possono permanere fino all'adolescenza e all'età adulta e possono essere associati a persistenti problemi di ordine emotivo e sociale, disoccupazione, criminalità e abuso di sostanze.

2. Sintesi sulla sicurezza

Lo statuto regolamentare dei vari medicinali a base di metilfenidato varia da uno Stato membro all'altro dell'UE. Tale eterogeneità riguarda sia la disponibilità dei vari prodotti negli Stati membri sia le informazioni sui prodotti.

La valutazione della sicurezza della presente procedura si focalizza principalmente sui seguenti rischi potenzialmente associati al trattamento con metilfenidato: rischi cardiovascolari, rischi cerebrovascolari, disturbi psichiatrici, cancerogenicità, effetti sulla crescita ed effetti dei trattamenti di lungo periodo. Tali rischi vengono illustrati singolarmente nelle sezioni che seguono.

Le informazioni sul prodotto della maggior parte dei medicinali contengono elementi essenziali sui rischi sopraindicati riguardanti la sicurezza del metilfenidato. Tuttavia si ritiene che uno degli obiettivi principali di questa procedura sia un'opera di armonizzazione tra i vari prodotti finalizzata ad assicurare lo stesso livello di protezione sanitaria in tutti gli Stati membri in cui i prodotti contenenti metilfenidato sono autorizzati.

2.1 *Rischio cardiovascolare*

2.1.a *Dati degli studi clinici*

Nel complesso i dati relativi ai rischi cardiovascolari provenienti da tutti gli studi clinici condotti sui prodotti contenenti metilfenidato mostrano che i principali eventi cardiovascolari segnalati si riferivano ad episodi di ipertensione, aumento della frequenza cardiaca o aritmia (principalmente tachicardia) e prolungamento del tratto QT. L'analisi dei dati fornita dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio mostrava un effetto altamente variabile del metilfenidato sulla pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Nei casi in cui sono stati forniti l'anamnesi o l'elenco dei medicinali concomitanti, tali dati non hanno fornito prove definitive sui fattori di rischio predittivi di effetti cardiovascolari del metilfenidato.

Il metilfenidato esplica un'azione ben documentata sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca (aumento della frequenza del polso, aumento della pressione sanguigna e tachicardia sono riconosciuti quali eventi avversi del metilfenidato ed elencati nelle informazioni sul prodotto).

Sebbene i dati forniti suggerissero che nella maggior parte dei pazienti tali effetti scompaiono sospendendo la terapia, non vi sono sufficienti dati affidabili sulla portata degli effetti del metilfenidato sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca nonché sugli effetti di lungo periodo o sulle conseguenze a livello clinico a carico del sistema cardiovascolare.

2.1.b *Dati provenienti da segnalazioni spontanee*

Nel corso della procedura i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati invitati a presentare i dati di segnalazioni spontanee. I dati presentati sul rischio di disturbi cardiovascolari riguardavano vari periodi di segnalazione. Sebbene la maggior parte delle segnalazioni si riferisse a bambini e adolescenti, si è notato un numero superiore al previsto di segnalazioni riguardanti gli adulti (nei casi in cui l'età era stata indicata) per tutti gli eventi avversi principali.

Complessivamente gli eventi cardiovascolari segnalati erano costituiti perlopiù da aritmie cardiache (compresa tachicardia), ipertensione, arresto cardiaco, ischemia, prolungamento del tratto QT, con qualche segnalazione di morte improvvisa. Nei casi in cui l'indicazione era segnalata, si trattava per lo più di ADHD ma vi era anche una parte significativa di segnalazioni relativa ad altre indicazioni.

Dai dati presentati non è emerso un *pattern* coerente di dosaggio o dei tempi di esordio.

È stato rilevato un chiaro segnale per la sicurezza riguardante il fenomeno di Raynaud ed è parere del CHMP che, dal riesame dei dati, emergano prove sufficienti per sospettare l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra uso di metilfenidato e tali reazioni. Tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono pertanto aggiungere il fenomeno di Raynaud nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metilfenidato.

2.1.c *Dati pre-clinici*

I dati preclinici presentati sul rischio di disordini cardiovascolari suggerivano che il metilfenidato non abbia un effetto sui canali del potassio del tipo *inward rectifying* ad attivazione rapida (che svolgono una funzione nell'eccitabilità neuronale e nella frequenza cardiaca) o sulla durata potenziale dell'azione. È stato tuttavia ritenuto plausibile un effetto simpatomimetico sul sistema cardiovascolare. Inoltre sono emerse prove precliniche di un effetto diretto del metilfenidato sulla struttura dei tessuti cardiaci. Le revisioni condotte sulla letteratura pubblicata e sui dati epidemiologici sono pervenute alla stessa conclusione.

2.1.d *Cianosi*

Nei dati preclinici o delle sperimentazioni cliniche non sono emerse prove di un maggiore rischio di cianosi associato al metilfenidato. Le segnalazioni di post-commercializzazione comprendono casi di cianosi centrale, periferica e non specificata. Le informazioni sul prodotto della maggior parte dei farmaci contenenti metilfenidato commercializzati nell'UE contengono avvertenze per l'uso nei pazienti con cardiopatie di base ed elencano, nel paragrafo 4.8, molti dei disturbi segnalati con cianosi come possibili ADR. Nel paragrafo 4.8 di alcuni riassunti delle caratteristiche del prodotto relativi al

metilfenidato sono elencati come possibili reazioni anche sensazione di freddo a livello periferico e fenomeno di Raynaud. Viene chiesto ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di elencare tali reazioni nelle istruzioni sul prodotto per quei medicinali in cui risultano mancanti. Nei PSUR futuri i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono tenuti a monitorare strettamente le segnalazioni di cianosi, inserendole come meritevoli di un follow-up mirato.

Concludendo, per quanto riguarda i rischi cardiovascolari è stato riconosciuto che esiste un rischio potenziale. Per tale motivo il CHMP ha chiesto di sviluppare la parte delle informazioni sul prodotto con consigli sulla valutazione pre-trattamento dei pazienti e sullo screening e il monitoraggio continui in corso di trattamento con tali prodotti (cfr. allegato III). Il CHMP ha chiesto inoltre di adottare per il futuro un approccio coerente e sistematico nella valutazione delle informazioni sulla sicurezza nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e nei piani per la gestione dei rischi. Infine, i risultati degli studi in corso che si focalizzano su tale questione dovranno, una volta disponibili, essere sottoposti alla valutazione secondo quanto richiesto dal CHMP (cfr. allegato IV).

2.2 Rischio cerebrovascolare

Negli studi pre-clinici non sono emerse prove riferibili a tale rischio.

La maggior parte degli eventi cerebrovascolari emersi negli studi clinici erano emicrania, con un tasso di incidenza più elevato nel gruppo trattato con metilfenidato rispetto al gruppo trattato con placebo. Negli studi clinici non sono emersi eventi correlati ad altri disturbi cerebrovascolari nei bambini.

Dal riesame condotto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei dati spontanei di post-commercializzazione è emerso che le segnalazioni di eventi cerebrovascolari riguardavano principalmente: accidente cerebrovascolare, ictus, infarto cerebrale e ischemia cerebrale nonché un numero limitato di altri eventi. Erano presenti casi non influenzati da valori confondenti e senza disordini cerebrovascolari di base pregressi in cui erano segnalati infarto cerebrale e occlusione arteriosa cerebrale, occlusione dell'emisfero cerebrale destro ed evento ischemico cerebrale. I dati presentati suggerivano che gli eventi si fossero verificati entro le dosi raccomandate.

Infine, come richiesto dal CHMP, le sezioni pertinenti delle informazioni sul prodotto sono state modificate armonizzando le informazioni sulla sicurezza riferite al rischio cerebrovascolare. Inoltre il CHMP ha chiesto di adottare per il futuro un approccio coerente e sistematico per la valutazione delle informazioni sulla sicurezza nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e nei piani per la gestione dei rischi. Inoltre i risultati degli studi in corso che si focalizzano su tale questione dovranno, una volta disponibili, essere sottoposti alla valutazione secondo quanto richiesto dal CHMP (cfr. allegato IV).

2.3 Rischio psichiatrico

Gli eventi avversi a livello psichiatrico di particolare interesse correlati al metilfenidato e segnalati negli studi clinici comprendevano aggressività, comportamento violento, psicosi, forme maniacali, irritabilità e suicidarietà. Ove presenti le informazioni sul *dechallenge* (sospensione) del farmaco suggerivano che il metilfenidato potrebbe agire quale causa nello sviluppo di gravi disturbi di carattere psichiatrico.

Gli eventi avversi di carattere psichiatrico interessanti emersi più frequentemente nelle segnalazioni spontanee erano comportamento anormale, alterazione del pensiero, rabbia, ostilità, aggressività, agitazione, tic, irritabilità, ansia, pianto, depressione, sonnolenza, ADHD aggravata, iperattività psicomotoria, disordine emotivo, nervosismo, disordine psicotico, variazioni dell'umore, pensieri morbosi, disturbo ossessivo-compulsivo, cambiamento/disturbo della personalità, irrequietezza, stato confusionale, allucinazioni, letargia, paranoia e suicidarietà.

Il riesame dei dati pre-clinici contenuti nelle risposte indica che il metilfenidato causa mutazioni comportamentali in modelli animali, consistenti principalmente in iperattività e comportamento stereotipato.

La letteratura scientifica suggerisce inoltre che il metilfenidato possa esacerbare i disturbi psichiatrici nei pazienti con ADHD. È stata inoltre osservata la difficoltà nella maggior parte degli studi di determinare gli effetti del metilfenidato a causa della comorbidità di ADHD e disturbi psichiatrici.

Il riesame di tutti i dati disponibili ha evidenziato che i termini più specifici “iperfocalizzazione” e “comportamenti ripetitivi” rispecchiano gli effetti osservati del metilfenidato e vanno aggiunti quali possibili effetti avversi nelle informazioni sul prodotto. Inoltre saranno presentati non appena disponibili i risultati dello studio in corso sulla suicidarietà e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati ad esaminare gli esiti psichiatrici in uno studio futuro di lungo termine.

2.4 Effetti sulla crescita

Negli studi pre-clinici sono emerse alcune prove di un effetto del metilfenidato su alcuni parametri della crescita, sulla maturazione sessuale e sugli ormoni collegati nonché sulla tossicità per lo sviluppo. Tali risultanze tuttavia non erano coerenti tra tutti gli studi passati in rassegna.

Gli studi clinici portati a termine presentano una serie di conclusioni sugli effetti del metilfenidato sulla crescita e la maturazione sessuale. La letteratura scientifica non è concorde sugli effetti del metilfenidato sulla crescita e la maturazione sessuale. Si prevede che gli studi in corso sulla crescita e la maturazione sessuale forniranno dati validi su tali possibili rischi.

Complessivamente si può concludere che rimane non chiaro l'esatto meccanismo causale di tali effetti del metilfenidato sulla crescita. Le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metilfenidato contengono, nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, avvertenze su questo punto. I testi presentati dai vari titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si differenziano, tuttavia la raccomandazione di una valutazione al basale e di un monitoraggio della crescita è comune alla maggior parte dei medicinali.

Il CHMP ha pertanto deciso che, al fine di contenere al minimo qualsiasi effetto sulla crescita, andranno inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo avvertenze, indicazioni sul monitoraggio (frequenza, metodo di misurazione) ed azioni necessarie che siano state migliorate e armonizzate. Inoltre il CHMP ha chiesto l'effettuazione di nuovi studi sugli effetti di lungo termine per lo sviluppo, che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a condurre.

2.5 Leucemia

Recenti risultanze di uno studio caso-controllo indicano un rischio potenzialmente maggiore di leucemia linfocitica associato al metilfenidato, che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati invitati a valutare ulteriormente. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio hanno presentato dati a sostegno della tesi in base alla quale non esistono prove a livello preclinico o clinico di un significativo rischio cancerogeno associato al metilfenidato. Il metilfenidato può esplicare una qualche attività come cancerogeno non genotossico sul fegato del topo, tuttavia le limitate analisi condotte sull'uomo non suggeriscono che tale attività si possa avere anche nei soggetti umani esposti alle dosi terapeutiche.

La rassegna retrospettiva recentemente pubblicata di casi-controlli di prescrizioni relative ad oltre 35 000 pazienti non ha indicato un'associazione, né moderata né marcata, tra uso di metilfenidato e rischio di cancro nei bambini per alcuna delle 18 localizzazioni definite di cancro. Tale unico studio fa sorgere un potenziale segnale di rischio di leucemia associato all'uso di metilfenidato, nonostante i limiti di tali risultanze, come illustrato dagli autori e dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Alcune risposte potranno essere fornite, una volta ultimato, da uno studio attualmente in corso sulla citogenicità. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presenteranno i risultati, una volta disponibili, affinché siano valutati. Il CHMP ha concluso che vengono approvate le iniziative in corso per l'ulteriore valutazione di eventuali rischi di cancerogenicità associati al metilfenidato.

2.6 Effetti dei trattamenti di lungo periodo

Sono stati presentate alcune prove pre-cliniche che suggeriscono l'esistenza di un effetto differenziale del trattamento acuto rispetto a quello cronico con metilfenidato sull'espressione dei geni coinvolti nella plasticità neuronale, un effetto differenziale dell'esposizione al metilfenidato nei giovani rispetto agli adulti sull'espressione dei recettori dei neurotrasmettitori centrali e un effetto del trattamento negli adolescenti sulla sopravvivenza delle cellule cerebrali nuove.

A parte la questione della crescita, vi sono insufficienti dati clinici o farmacoepidemiologici adeguati sugli effetti di un trattamento di lungo periodo con metilfenidato nell'UE per quanto riguarda i rischi cardiovascolari, cerebrovascolari, psichiatrici, cancerogeni o altri di lungo termine.

È opinione largamente accettata (in base alla rassegna della letteratura scientifica) che la sicurezza e l'efficacia sul lungo periodo del metilfenidato non siano state dimostrate in modo definitivo con studi disegnati e condotti in modo appropriato.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a studiare la fattibilità di uno studio di lungo periodo sullo sviluppo dei bambini e di fornire un protocollo di studio, così come richiesto dal CHMP.

2.7 Uso off label/uso improprio/diversione

In base ai dati presentati sono stati individuati i rischi significativi derivanti da un uso *off label*, da un uso improprio o dalla diversione del medicinale. Le rassegne cumulative hanno mostrato che una larga parte dei casi di post-commercializzazione analizzati era stata utilizzata in indicazioni non collegate all'ADHD. Alcune di queste si riferivano a patologie a cui corrispondevano avvertenze contrarie o controindicazioni all'uso di metilfenidato.

L'uso del metilfenidato non è indicato nei pazienti che possono esibire alcuni sintomi di ADHD, anche se non formalmente diagnosticata. È pertanto necessario sviluppare in tal senso le informazioni sul prodotto e inserire indicazioni per i medici che prescrivano il medicinale sul suo corretto uso. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a distribuire materiali informativi che contengano indicazioni per i medici che prescrivano il medicinale. Inoltre i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a condurre studi sull'uso del farmaco (DUS) in tutti gli Stati membri dell'UE per esaminare il livello di uso improprio, come richiesto dal CHMP.

2.8 Gravidanza e allattamento

La sicurezza dell'uso dei prodotti contenenti metilfenidato durante la gravidanza e l'allattamento è stata valutata dal CHMP e successivamente discussa in seno al gruppo di lavoro sulla sicurezza (SWP) nel dicembre 2008. In generale negli animali non sono emersi segni di teratogenicità. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato di conseguenza.

3. Discussione complessiva sulla sicurezza e conclusioni

La presente valutazione scientifica del metilfenidato ha passato in rassegna i dati disponibili sulla sicurezza provenienti da studi clinici, studi pre-clinici, segnalazioni spontanee e letteratura pubblicata.

Obiettivo principale della valutazione era il rischio cardiovascolare del prodotto per i bambini. Sono stati inoltre valutati altri rischi: cerebrovascolari, effetti sulla crescita e trattamento di lungo periodo, rischio psichiatrico e potenziale rischio di leucemia.

In seguito alle discussioni in seno al CHMP si è deciso che permangono necessari dati sull'impiego di lungo periodo su un potenziale effetto del metilfenidato sugli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Sono inoltre necessari ulteriori dati per valutare gli esiti psichiatrici nonché l'effetto sulla crescita e sullo sviluppo dei bambini. È pertanto necessario che tali informazioni siano rese chiare per i medici che prescrivono il medicinale e per il pubblico, tramite un intervento sul testo delle informazioni sul prodotto di tali medicinali. Sono attualmente in corso studi clinici in merito a tali

questioni, le cui relazioni finali saranno sottoposte alle autorità di regolamentazione. Inoltre i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a studiare l'effetto di lungo periodo sullo sviluppo dei bambini. Gli studi attualmente in corso sulla maturazione sessuale forniranno anch'essi nuovi dati a tale riguardo.

Sulla questione della suicidarietà i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati ad utilizzare le attuali conoscenze e ad effettuare una metanalisi dei risultati disponibili provenienti da vari studi clinici.

Vanno inoltre adottate misure per il contenimento dei rischi al fine di identificare e valutare ininterrottamente i potenziali rischi. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati in tal senso.

Le conclusioni di tale valutazione hanno portato il CHMP a proporre un miglioramento e un'armonizzazione delle informazioni sui prodotti dei vari medicinali con l'inserimento di un monitoraggio pre- e post-trattamento, l'aggiornamento dei paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativi alle controindicazioni e alle avvertenze, l'armonizzazione delle informazioni sulle reazioni avverse, il controllo della posologia e dell'uso e l'aggiornamento delle informazioni sull'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Il foglio illustrativo è stato modificato in base all'aggiornamento proposto del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il foglio illustrativo sarà valutato in termini di leggibilità per l'utilizzatore e i risultati saranno sottoposti alle autorità di regolamentazione.

Inoltre l'armonizzazione delle modalità di presentazione degli PSUR e dei piani la gestione del rischio (RMP) da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio farà sì che le informazioni sulla sicurezza siano valutate contemporaneamente da parte degli Stati membri tramite il PhVWP e che sia assicurata la continuità dell'armonizzazione.

4. Rapporto rischi/benefici

Considerando assieme tutti questi elementi, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metilfenidato per il trattamento dell'ADHD nei bambini dai 6 anni di età in su è favorevole e ha raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alle modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo (di cui all'allegato III) per i medicinali di cui all'allegato I.

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- il comitato ha esaminato il deferimento avviato dalla Commissione europea ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, per i prodotti medicinali contenenti metilfenidato;
- il comitato ha considerato tutti i dati disponibili presentati sulla sicurezza dei prodotti contenenti metilfenidato;
- il comitato ha esaminato il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metilfenidato per il trattamento dell'ADHD nei bambini dai 6 anni di età e negli adolescenti dell'UE. Ciò ha compreso la valutazione dell'impatto dei rischi di disturbi cardiovascolari, cerebrovascolari e psichiatrici sul rapporto rischi/benefici. Sono stati inoltre valutati il rischio di cancerogenicità, effetti sulla crescita e gli effetti di un trattamento di lungo periodo;
- il CHMP ha concluso che le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metilfenidato debbano contenere le stesse informazioni sulla sicurezza e ha pertanto raccomandato l'armonizzazione dei pertinenti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo nonché dei piani per la gestione del rischio di tali prodotti.

Conseguentemente il CHMP ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I, per i quali le modifiche ai pertinenti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono presentate nell'allegato III.

ALLEGATO III

**MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (ADHD)

Il metilfenidato è indicato come parte di un programma globale di trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti nei casi in cui le sole misure correttive si dimostrino insufficienti. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista in disturbi comportamentali in età pediatrica. La diagnosi dovrebbe essere fatta in base ai criteri del DSM-IV o alle linee guida ICD-10 e si deve basare su un'anamnesi e una valutazione complete del bambino e non solo sulla presenza di uno o più sintomi.

L'eziologia propria di questa sindrome è sconosciuta e non esiste un unico esame diagnostico. Una diagnosi adeguata necessita di un'indagine di tipo medico, neuropsicologico, educativo e sociale.

Un programma globale di trattamento di solito comprende misure terapeutiche di tipo psicologico, educativo e sociale oltre che farmacologico e mira a stabilizzare i bambini che presentano una sindrome comportamentale caratterizzata da sintomi che possono includere una storia cronica di attenzione limitata nel tempo, tendenza alla distrazione, labilità emotiva, impulsività, iperattività di grado da moderato a severo, segni neurologici secondari ed EEG anormale. Possono esservi o meno disturbi dell'apprendimento.

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini con ADHD e la decisione di utilizzare il medicinale si deve basare su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi in relazione al quadro generale del bambino.

E' essenziale un idoneo programma educativo, e di solito è necessario un intervento psico-sociale. Nei casi in cui le sole misure correttive si dimostrano insufficienti, la decisione di prescrivere uno stimolante si deve basare su una rigorosa valutazione della gravità dei sintomi nel bambino. L'uso di metilfenidato deve essere sempre fatto in questo modo, secondo le indicazioni autorizzate e secondo le linee guida relative alla prescrizione e alla diagnosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata sotto il controllo di uno specialista in disturbi comportamentali in età infantile e/o adolescenziale.

Screening pre-trattamento

Prima della prescrizione, è necessario eseguire una valutazione iniziale dello status cardiovascolare del paziente, che include la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Un'anamnesi completa deve indicare i medicinali assunti in concomitanza, nonché la comorbidità di disturbi o sintomi medici e psichiatrici, sia pregressi che in atto, la storia familiare di morte cardiaca improvvisa/inspiegata ed un'accurata registrazione, su un grafico della crescita, della statura e del peso del paziente prima del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Controllo continuo

Devono essere controllati continuamente la crescita e lo status psichiatrico e cardiovascolare del paziente (vedere anche paragrafo 4.4).

- E' necessario registrare la pressione del sangue e la frequenza cardiaca su un grafico centile in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno una volta ogni sei mesi.
- E' necessario controllare la statura, il peso e l'appetito almeno ogni sei mesi e tenere un grafico della crescita;

- Deve essere controllata l'insorgenza *ex novo* o il peggioramento di disturbi psichiatrici preesistenti in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno una volta ogni sei mesi e ad ogni visita.

E' necessario controllare i pazienti per il rischio di diversione, uso inappropriato ed abuso del metilfenidato.

Titolazione della dose

All'inizio del trattamento con metilfenidato è necessario eseguire un'attenta titolazione della dose. La titolazione della dose deve essere iniziata con la più bassa dose possibile.

Possono essere disponibili altri dosaggi di questo medicinale e di altri farmaci a base di metilfenidato.

La massima dose giornaliera di metilfenidato è pari a [completare con i dati nazionali].

Il titolare dell'AIC deve descrivere la conversione (da una formulazione all'altra) e lo schema di titolazione della dose relativi per la formulazione e il dosaggio del proprio preparato a base di metilfenidato, in ciascun RCP destinato all'UE.

Uso prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine del metilfenidato non è stato valutato sistematicamente attraverso studi controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto a tempo indeterminato. Solitamente, il trattamento con metilfenidato viene interrotto durante o dopo la pubertà. Il medico che decide di usare il metilfenidato per un periodo prolungato (oltre 12 mesi) in bambini ed adolescenti con ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del farmaco per il singolo paziente con dei periodi di sospensione temporanea del prodotto per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda la sospensione della somministrazione del metilfenidato almeno una volta l'anno per valutare le condizioni del bambino (preferibilmente durante le vacanze scolastiche). Il miglioramento può proseguire anche quando la somministrazione del farmaco è temporaneamente sospesa o definitivamente interrotta.

Riduzione della dose e interruzione del trattamento

Se, dopo la titolazione della dose, nell'arco di un mese i sintomi non migliorano, la somministrazione del farmaco deve essere interrotta. Se i sintomi peggiorano o se subentrano altri eventi avversi, il dosaggio deve essere ridotto o interrotto.

Adulti

Il metilfenidato non è autorizzato per l'uso in adulti con ADHD. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Anziani

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso nei pazienti anziani. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

4.3 Controindicazioni

- Sensibilità nota al metilfenidato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Glaucoma

- Feocromocitoma
- Durante il trattamento con inibitori irreversibili non selettivi delle monoaminossidasi (MAO), o nell'arco di almeno 14 giorni successivi alla sospensione di tali farmaci a causa del rischio di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.5).
- Ipertiroidismo o tirotossicosi
- Diagnosi o una storia di depressione di grado severo, anoressia nervosa/disturbi anoressici, tendenza suicida, sintomi psicotici, gravi disturbi dell'umore, mania, schizofrenia o disturbi psicopatici/borderline della personalità.
- Diagnosi o una storia di disturbo bipolare (affettivo) ed episodico (tipo I) di grado severo non ben controllato.
- Disturbi cardiovascolari preesistenti, inclusi ipertensione grave, insufficienza cardiaca, malattia occlusiva arteriosa, angina, cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, cardiomiopatia, infarto miocardico, aritmie potenzialmente pericolose per la vita e canalopatie (disturbi causati dalla disfunzione dei canali ionici).
- Disturbi cerebrovascolari preesistenti, aneurisma cerebrale, anomalie vascolari inclusa vasculite o ictus.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con metilfenidato non è indicato in tutti i bambini con ADHD e la decisione di prescrivere il medicinale si deve basare su una valutazione molto approfondita della gravità e della cronicità dei sintomi in relazione all'età del bambino.

Uso prolungato (oltre 12 mesi) nei bambini e negli adolescenti

La sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine del metilfenidato non è stato valutato sistematicamente attraverso studi controllati. Il trattamento con metilfenidato non deve e non necessita di essere protratto a tempo indeterminato. Solitamente, il trattamento con metilfenidato viene interrotto durante o dopo la pubertà. I pazienti che richiedono una terapia a lungo termine, vale a dire per più di 12 mesi, devono essere attentamente e continuamente controllati secondo le indicazioni di cui ai paragrafi 4.2 e 4.4 per lo status cardiovascolare, la crescita, l'appetito, l'insorgenza *ex novo* o il peggioramento di disturbi psichiatrici preesistenti. I disturbi psichiatrici da controllare sono riportati di seguito ed includono (ma non sono limitati a) tic motori o verbali, comportamento aggressivo o ostile, agitazione, ansia, depressione, psicosi, mania, deliri, irritabilità, mancanza di spontaneità, ritiro e ostinazione eccessiva.

Il medico che decide di usare il metilfenidato per un periodo prolungato (oltre 12 mesi) in bambini ed adolescenti con ADHD deve rivalutare periodicamente l'utilità dell'uso prolungato del farmaco per il singolo paziente con dei periodi di sospensione temporanea del prodotto per valutare il comportamento del paziente in assenza di terapia farmacologica. Si raccomanda la sospensione della somministrazione del metilfenidato almeno una volta l'anno per valutare le condizioni del bambino (preferibilmente durante le vacanze da scuola). Il miglioramento può proseguire anche quando la somministrazione del farmaco è temporaneamente sospesa o definitivamente interrotta.

Uso negli adulti

Il metilfenidato non è autorizzato per l'uso in adulti con ADHD. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Uso negli anziani

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso nei pazienti anziani. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Uso nei bambini di età inferiore a 6 anni

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 6 anni. La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state stabilite per i pazienti di questa fascia di età.

Status cardiovascolare

I pazienti per i quali si sta considerando una terapia a base di stimolanti del sistema nervoso centrale devono essere sottoposti ad un'attenta anamnesi (inclusa la storia familiare relativa a casi di morte improvvisa o di morte inspiegata o di aritmia maligna) nonché ad un esame medico obiettivo per la presenza di una malattia cardiaca e, in caso di indizi di una malattia cardiaca, essi devono essere sottoposti ad ulteriori esami cardiologici. I pazienti che durante il trattamento con metilfenidato sviluppano sintomi quali palpitazioni, dolore toracico dopo sforzo, sincope inspiegata, o altri sintomi tali da suggerire una malattia cardiaca devono essere sottoposti ad un'immediata valutazione specialistica cardiologica.

L'analisi dei dati ricavati dagli studi clinici su bambini ed adolescenti affetti da ADHD e trattati con metilfenidato ha dimostrato che, rispetto ai controlli, i pazienti trattati con metilfenidato possono comunemente presentare variazioni della pressione sanguigna sistolica e diastolica di oltre 10 mmHg. Le conseguenze cliniche a breve ed a lungo termine di questi effetti sul sistema cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti sono sconosciute, ma non si può del tutto escludere la possibilità di complicazioni cliniche in conseguenza degli effetti emersi dai dati relativi agli studi clinici. **Pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche tali da poter essere compromesse da un aumento della pressione sanguigna o della frequenza cardiaca.** Per le condizioni nelle quali il trattamento con metilfenidato è controindicato, vedere paragrafo 4.3.

Lo status cardiovascolare deve essere controllato attentamente. Si devono registrare su un grafico centile la pressione del sangue e la frequenza cardiaca ad ogni aggiustamento del dosaggio, ed in seguito almeno ogni 6 mesi.

L'uso del metilfenidato è controindicato in presenza di alcuni disturbi cardiovascolari preesistenti, **se non dietro consenso di uno specialista in cardiologia pediatrica (vedere paragrafo 4.3 'Controindicazioni')**.

Morte improvvisa e anomalie cardiache strutturali preesistenti o altre patologie cardiache gravi

In bambini, alcuni dei quali con anomalie cardiache strutturali o con altri problemi cardiaci gravi, è stata riportata morte improvvisa in associazione all'uso di stimolanti del sistema nervoso centrale alle dosi normali utilizzate nei bambini. Sebbene alcuni problemi cardiaci gravi possono da soli portare ad un incremento del rischio di morte improvvisa, i prodotti stimolanti non sono raccomandati in bambini e adolescenti con note anomalie cardiache strutturali, cardiomiopatia, gravi anomalie del ritmo cardiaco o altri problemi cardiaci gravi che possano esporli ad un'umentata vulnerabilità verso gli effetti simpaticomimetici provocati da un farmaco stimolante del sistema nervoso centrale.

Uso inappropriato ed effetti cardiovascolari

L'uso inappropriato di stimolanti del sistema nervoso centrale può essere associato a morte improvvisa e ad altri eventi avversi cardiovascolari gravi.

Condizioni cerebrovascolari

Vedere paragrafo 4.3 per le condizioni cerebrovascolari per le quali il trattamento con metilfenidato è controindicato. I pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (storia di malattia cardiovascolare, assunzione concomitante di medicinali che provocano un aumento della pressione sanguigna) devono

essere controllati regolarmente ad ogni visita dopo aver iniziato il trattamento con metilfenidato per verificare l'insorgenza di segni e sintomi neurologici.

La vasculite cerebrale rappresenta una reazione idiosincratca molto rara verso l'esposizione al metilfenidato. Esiste una lieve evidenza che sia possibile identificare i pazienti a maggior rischio e che l'esordio iniziale dei sintomi possa rappresentare la prima indicazione di un problema clinico di base. Una diagnosi precoce, basata su un elevato indice di sospetto, può consentire una pronta sospensione del metilfenidato ed un trattamento tempestivo. Pertanto, si deve prendere in considerazione tale diagnosi per qualsiasi paziente che, durante una terapia a base di metilfenidato, sviluppi nuovi sintomi neurologici compatibili con una diagnosi di ischemia cerebrale. Questi sintomi possono includere cefalea intensa, intorpidimento, debolezza, paralisi e alterazione di coordinazione, vista, parola o memoria.

Il trattamento con metilfenidato non è controindicato nei pazienti con paralisi cerebrale emiplegica.

Disturbi psichiatrici

La co-morbilità di disturbi psichiatrici nell'ADHD è comune e deve essere tenuta in considerazione quando vengono prescritti prodotti stimolanti. In caso di insorgenza di sintomi psichiatrici o di peggioramento di sintomi psichiatrici preesistenti, il metilfenidato non deve essere somministrato a meno che i benefici del trattamento siano maggiori dei rischi per il paziente.

L'insorgenza o il peggioramento di disturbi psichiatrici deve essere controllato ad ogni variazione del dosaggio, e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita; può essere opportuno interrompere il trattamento.

Peggioramento di sintomi psicotici o maniacali preesistenti

La somministrazione del metilfenidato a pazienti con psicosi può peggiorare i sintomi dei disturbi di comportamento e del pensiero.

Insorgenza di nuovi sintomi psicotici o maniacali

L'insorgenza, durante il trattamento, di sintomi psicotici (allucinazioni visive, tattili e uditive e deliri) o manie in bambini ed adolescenti in assenza di un'anamnesi di psicosi o manie può essere provocata dal metilfenidato alle dosi abituali. In caso di insorgenza di sintomi maniacali o psicotici, si deve considerare la possibilità di un ruolo causale del metilfenidato, e può essere appropriato interrompere la terapia.

Comportamento aggressivo o ostile

L'insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o ostile può essere determinato da un trattamento con stimolanti. I pazienti trattati con metilfenidato devono essere controllati attentamente per l'insorgenza o il peggioramento di un comportamento aggressivo o di un atteggiamento ostile all'inizio del trattamento, in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita. I medici devono valutare la necessità di effettuare un aggiustamento del regime posologico nei pazienti che manifestano alterazioni nel comportamento.

Tendenza suicida

I pazienti che durante il trattamento per ADHD manifestano tendenza e comportamento suicida, devono essere immediatamente valutati dal loro medico. Devono essere presi in considerazione sia il peggioramento di un disturbo psichiatrico preesistente, sia un possibile ruolo causale del trattamento con metilfenidato. Può essere necessario iniziare un adeguato trattamento della condizione psichiatrica esistente e prendere in considerazione una possibile interruzione del trattamento con metilfenidato.

Tic

Il metilfenidato è associato all'insorgenza o al peggioramento di tic motori e verbali. E' stata anche segnalato un peggioramento della sindrome di Tourette. Si deve esaminare la storia familiare ed

effettuare una valutazione clinica dei tic o della sindrome di Tourette nei bambini prima dell'uso del metilfenidato. I pazienti devono essere controllati regolarmente per l'insorgenza o il peggioramento di tic durante la terapia con metilfenidato. **Il controllo deve essere eseguito in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.**

Ansia, agitazione o tensione

Il metilfenidato è associato al peggioramento di ansia, agitazione o tensione preesistenti. Si deve effettuare una valutazione clinica dell'ansia, dell'agitazione o della tensione prima dell'uso del metilfenidato ed i pazienti devono essere **controllati regolarmente per l'insorgenza o il peggioramento di tali sintomi durante il trattamento, in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.**

Forme di disturbo bipolare

Si deve prestare particolare cautela nell'uso del metilfenidato per il trattamento dell'ADHD in pazienti con disturbo bipolare concomitante (incluso il disturbo bipolare tipo I non trattato o altre forme di disturbo bipolare) per il timore di una possibile precipitazione di un episodio maniacale/misto in questi pazienti. Prima di iniziare una terapia con metilfenidato, i pazienti con sintomi depressivi concomitanti devono essere attentamente controllati per determinare se essi siano a rischio di disturbo bipolare; tale screening deve includere una dettagliata anamnesi psichiatrica, comprensiva della storia familiare relativa a casi di suicidio, disturbo bipolare e depressione. **In questi pazienti è essenziale un controllo attento e continuo (vedere sopra 'Disturbi psichiatrici' e paragrafo 4.2). I pazienti devono essere controllati per i sintomi in occasione di ogni variazione del dosaggio e successivamente almeno ogni 6 mesi e ad ogni visita.**

Crescita

In caso di uso prolungato del metilfenidato nei bambini, sono stati segnalati un moderato ritardo dell'aumento ponderale e un ritardo della crescita.

Ad oggi gli effetti del metilfenidato sulla statura e sul peso finale non sono noti e sono oggetto di studi in corso.

Durante il trattamento con metilfenidato si deve controllare la crescita: almeno ogni 6 mesi devono essere registrati statura, peso corporeo ed appetito del bambino e deve essere tenuto un grafico della crescita. Può essere necessario interrompere il trattamento nei pazienti che non crescono o non aumentano di statura e di peso secondo le normali attese.

Convulsioni

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti epilettici. Il metilfenidato può abbassare la soglia degli attacchi nei pazienti con una storia di attacchi epilettici, in pazienti con anomalie elettroencefalografiche in assenza di attacchi e raramente nei pazienti che non hanno né una storia di attacchi epilettici, né anomalie elettroencefalografiche. In caso di aumentata frequenza degli attacchi o di nuova insorgenza di attacchi, la somministrazione del metilfenidato deve essere interrotta.

Abuso, uso inappropriato e diversione

I pazienti devono essere controllati attentamente per il rischio di diversione, uso inappropriato ed abuso del metilfenidato.

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti di cui sia nota la dipendenza da sostanze o da alcol a causa di un possibile rischio di abuso, uso inappropriato o diversione della sostanza.

L'abuso cronico del metilfenidato può portare a una marcata tolleranza e alla dipendenza psicologica con comportamenti anomali di diversa gravità. Possono verificarsi evidenti episodi psicotici, particolarmente in caso di abuso per via parenterale.

Al momento di decidere sulla terapia da scegliere per l'ADHD si deve tenere conto dell'età del paziente, della presenza di fattori di rischio per disturbi legati all'uso di sostanze (quali disturbo concomitante opposizionale o di condotta e disturbo bipolare) e l'abuso di sostanze pregresso o in atto. Si raccomanda cautela per i pazienti emotivamente instabili, quali quelli con una storia di dipendenza da sostanze o da alcol, poiché è possibile che tali pazienti aumentino il dosaggio del medicinale di propria iniziativa.

Per alcuni pazienti ad alto rischio di abuso di sostanze, il metilfenidato o altri stimolanti potrebbero non essere idonei e si deve prendere in considerazione una terapia a base di farmaci non-stimolanti.

Interruzione del farmaco

E' necessario un attento controllo quando il trattamento viene interrotto, poiché si possono smascherare stati di depressione e di iperattività cronica. Alcuni pazienti possono richiedere un follow-up prolungato.

E' necessario un attento controllo quando il trattamento viene interrotto dopo un abuso del medicinale, poiché si può verificare una grave depressione.

Affaticamento

Il metilfenidato non deve essere utilizzato per la prevenzione o il trattamento dei normali stati di affaticamento.

Eccipienti: intolleranza al galattosio/saccarosio [da completare secondo le esigenze nazionali]

Questo medicinale contiene lattosio: i pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o sindrome da malassorbimento del glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene saccarosio: i pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al fruttosio, sindrome da malassorbimento del glucosio/galattosio o deficit di saccarosio-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Scelta della formulazione del metilfenidato

La scelta della formulazione del medicinale a base di metilfenidato dovrà essere fatta dallo specialista in base al singolo paziente e dipende dalla durata d'effetto voluta.

Ricerca di sostanze

Il metilfenidato può indurre falsi positivi nei test di laboratorio per le amfetamine, in particolare con l'*immunoassay screen test*.

Insufficienza renale o epatica

Non vi è esperienza sull'uso del metilfenidato in pazienti con insufficienza renale o epatica.

Effetti ematologici

La sicurezza a lungo termine del trattamento con metilfenidato non è completamente nota. In caso di leucopenia, trombocitopenia, anemia o altre alterazioni del sangue, incluse quelle indicative di gravi disturbi renali o epatici, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Potenziale di ostruzione gastrointestinale [da completare secondo le esigenze nazionali]

Dato che la compressa di {nome di fantasia} è rigida e non cambia sensibilmente di forma passando nel tratto gastrointestinale (GI), il medicinale non andrebbe somministrato a pazienti con grave stenosi gastrointestinale preesistente (patologica o iatrogena) o in pazienti che soffrono di disfagia o hanno notevoli difficoltà nel deglutire compresse. In pazienti con stenosi note sono stati registrati rari casi di sintomi ostruttivi correlati all'ingestione del medicinale, soprattutto nelle formulazioni a rilascio prolungato con compresse rigide.

A causa della formulazione a rilascio prolungato, {nome di fantasia} deve essere somministrato solo a pazienti in grado di inghiottire la compressa intera. I pazienti devono essere informati che {nome di fantasia} deve essere ingoiato intero con l'aiuto di un po' di liquido. Le compresse non devono essere né masticate, né spezzate né schiacciate. Il principio attivo è contenuto in un guscio non assorbibile destinato a rilasciare il farmaco a velocità controllata. Il guscio della compressa viene eliminato per vie naturali, i pazienti perciò non dovranno preoccuparsi se dovessero notare nelle feci qualcosa che assomiglia ad una compressa

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non è noto come il metilfenidato possa influire sulle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali somministrati contemporaneamente. Quindi si raccomanda cautela nell'associare il metilfenidato ad altri medicinali, specialmente con quelli che hanno una finestra terapeutica stretta.

Il metilfenidato non è metabolizzato dal citocromo P450 in misura clinicamente rilevante.

Non ci si attende dagli induttori o dagli inibitori del citocromo P450 alcun effetto rilevante sulla farmacocinetica del metilfenidato. Viceversa, gli enantiomeri d- e l- del metilfenidato in Ritalin non inibiscono in maniera rilevante il citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A.

Tuttavia esistono segnalazioni ad indicazione che il metilfenidato può inibire il metabolismo degli anticoagulanti cumarinici, degli anticonvulsivi quali ad esempio il fenobarbital, la fenitoina, il primidone, e di alcuni antidepressivi (triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). All'inizio della terapia con il metilfenidato, e al momento della sua interruzione, può essere necessario correggere il dosaggio dei medicinali di cui sopra quando assunti in concomitanza e stabilire le loro concentrazioni plasmatiche (oppure, nel caso della cumarina, il tempo di coagulazione).

Interazioni farmacodinamiche

Farmaci antipertensivi

Il metilfenidato può diminuire l'efficacia dei farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione.

Uso con farmaci che alzano la pressione sanguigna

Il metilfenidato deve essere usato con cautela nei pazienti trattati con farmaci che alzano la pressione sanguigna (vedere anche la sezione sulle Condizioni Cardiovascolari e Cerebrovascolari al paragrafo 4.4).

A causa di possibili crisi ipertensive, l'uso del metilfenidato è controindicato nei pazienti trattati (contemporaneamente o nelle ultime 2 settimane) con inibitori irreversibili non selettivi delle monoaminossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.3).

Uso con alcool

L'alcool può esacerbare gli eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale causati dai farmaci psico-attivi, metilfenidato compreso. E' consigliabile quindi che i pazienti si astengano dall'assumere alcolici durante il trattamento.

Uso con anestetici alogenati

Esiste il rischio di un improvviso aumento della pressione sanguigna durante le procedure chirurgiche. In caso di programmazione di un intervento chirurgico, il trattamento con metilfenidato non deve essere somministrato il giorno dell'operazione.

Uso con gli alfa-2 agonisti ad azione centrale (ad es. clonidina)

Sono stati riportati casi di eventi avversi gravi, inclusa morte improvvisa, in associazione all'uso di clonidina. Non è stata stabilita sistematicamente la sicurezza d'uso del metilfenidato in associazione a clonidina o ad altri alfa-2 agonisti ad azione centrale.

Uso con farmaci dopaminergici

Si raccomanda cautela nella somministrazione di metilfenidato contemporaneamente a farmaci dopaminergici, inclusi gli antipsicotici. Poiché un'azione predominante del metilfenidato consiste nell'innalzare i livelli extracellulari della dopamina, il metilfenidato può essere associato ad interazioni farmacodinamiche se somministrato in associazione con gli agonisti dopaminergici diretti ed indiretti (inclusi DOPA e gli antidepressivi triciclici) o con gli antagonisti dopaminergici inclusi gli antipsicotici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso del metilfenidato in donne in stato di gravidanza sono di numero limitato.

Vi sono stati casi di segnalazioni spontanee di tossicità per l'apparato cardiorespiratorio nei neonati, e specificamente tachicardia e sofferenza respiratoria nel feto.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva solamente con dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Il metilfenidato non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza a meno che non sia stato stabilito clinicamente che la posticipazione del trattamento costituisce un rischio maggiore per la gravidanza stessa.

Allattamento

Metilfenidato è stato ritrovato nel latte di una donna trattata con metilfenidato.

E' stato segnalato il caso di un neonato che ha presentato una diminuzione non specificata del peso corporeo durante il trattamento della madre, ma ha recuperato e ripreso ad aumentare di peso dopo l'interruzione del trattamento con metilfenidato da parte della madre. Non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con metilfenidato, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna .

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il metilfenidato può causare capogiri, torpore e disturbi visivi, incluse difficoltà nella messa a fuoco, diplopia e visione offuscata. Esso può avere un leggero effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di tali possibili effetti e, qualora presenti, di evitare lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose quali la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta tutte le reazioni avverse al farmaco (ADR - Adverse Drug reactions) osservate durante gli studi clinici e quelle riferite da segnalazioni spontanee dopo l'immissione in commercio di *{nome di fantasia}* nonché le reazioni avverse osservate con altre formulazioni a base di metilfenidato cloridrato. Nei casi in cui le frequenze delle reazioni avverse osservate con *{nome di fantasia}* e con l'altra formulazione a base di metilfenidato risultavano differenti, è stata utilizzata la frequenza maggiore dei due database.

Classificazione della frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$)

molto raro ($<1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni ed infestazioni</u>		nasofaringite				
<u>Patologie del sistema emolinfopoi etico</u>					anemia, leucopenia, trombocitopenia, porpora trombocitopenica	pancitopenia
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>			reazioni di ipersensibilità quali edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, tumefazione auricolare, malattie bollose, malattie esfoliative, orticaria, prurito, eritema ed eruzioni cutanee			
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione*</u>		anoressia, diminuzione dell'appetito, moderato ritardo della crescita ponderale e della statura in caso di uso prolungato nei bambini*				
<u>Disturbi psichiatrici</u> *	insonnia, nervosismo	anoressia, labilità emotiva, aggressività*, agitazione*, ansia*, depressione*, irritabilità, comportamento anomalo	disturbi psicotici*, allucinazioni uditive, visive e tattili*, rabbia, ideazione suicidaria*, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore, irrequietezza,	Mania*, disorientamento, alterazioni della libido	tentativi di suicidio (incluso suicidio portato a termine)*, depressione dell'umore transitoria*, anomalie del pensiero,	Deliri*, disturbi del pensiero*, stato confusionale, Sono stati descritti casi di abuso e dipendenza più frequentemente

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
			tendenza a piangere, tic*, aggravamento di tic preesistenti della sindrome di Tourette*, ipervigilanza, disturbi del sonno		apatia, comportamenti ripetitivi, <i>overfocusing</i>	e con le formulazioni a rilascio immediato
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	cefalea	capogiri, discinesia, iperattività psicomotoria, sonnolenza	sedazione, tremori		convulsioni, movimenti coreo-atetoidi, deficit neurologico ischemico reversibile, Sindrome Neurolettica Maligna (NMS; le segnalazioni erano scarsamente documentate e nella maggior parte dei casi i pazienti stavano già assumendo altri farmaci. Non è certo quale ruolo abbia avuto il metilfenidato in questi casi)	disturbi cerebrovascolari* (inclusa vasculite, emorragie cerebrali, accidenti cerebrali, arterite cerebrale, occlusione cerebrale), convulsioni da grande male*, emicrania
<u>Patologie dell'occhio</u>			diplopia, visione offuscata	difficoltà nella messa a fuoco, midriasi, disturbi della vista		
<u>Patologie cardiache*</u>		aritmie, tachicardia, palpitazioni	dolore toracico	angina pectoris	arresto cardiaco, infarto miocardico	tachicardia sopraventricolare, bradicardia, extrasistole ventricolari,

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
						extrasistole
<u>Patologie vascolari*</u>		ipertensione			arterite e/o occlusione cerebrale, freddo periferico, fenomeno di Raynaud	
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		tosse, dolore faringolaringeale	dispnea			
<u>Patologie gastrointestinali</u>		dolore addominale, diarrea, nausea, mal di stomaco e vomito. “Di solito tali effetti si verificano all’inizio del trattamento e si possono alleviare mediante l’assunzione contemporanea di cibo”. Secchezza della bocca.	costipazione			
<u>Patologie epatobiliari</u>			aumento degli enzimi epatici		anomalie della funzione epatica, incluso coma epatico	
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		alopecia, prurito, rash, orticaria	edema angioneurotico, malattie bollose, malattie esfoliative	Iperidrosi, rash maculare, eritema	eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eritema fisso da farmaci	
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto</u>		artralgia	mialgia, tic muscolari		crampi muscolari	

Sistema organo classe	Reazione avversa da farmaco					
	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>connettivo</u>						
<u>Patologie renali e urinarie</u>			ematuria			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>				ginecomastia		
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>		piressia, ritardo nello sviluppo in caso di uso prolungato nei bambini*	dolore toracico, affaticamento,		morte cardiaca improvvisa *	oppressione toracica, iperpiressia
<u>Esami diagnostici</u>		alterazioni nei valori della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (solitamente aumento)*, diminuzione del peso*	soffio cardiaco, aumentati valori degli enzimi epatici		aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina, ridotta conta piastrinica, alterazioni della formula leucocitaria	

**Vedere paragrafo 4.4*

4.9 Sovradosaggio

Nel trattare i pazienti con sovradosaggio, si deve tenere presente il rilascio ritardato del metilfenidato da questa formulazione.

Segni e sintomi

Il sovradosaggio acuto, principalmente dovuto principalmente a iperstimolazione dei sistemi nervosi centrale e simpatico, può comportare: vomito, stato d'agitazione, tremori, iperreflessia, contrazioni muscolari, convulsioni (a volte seguite da coma), stati euforici, confusione, allucinazioni, delirio, sudorazione, vampate di calore, cefalea, iperpiressia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, midriasi e secchezza delle membrane mucose.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da metilfenidato.

Il trattamento consiste nel fornire misure di supporto appropriate.

Le misure di supporto includono azioni che prevengano l'autolesione e proteggano il paziente dagli stimoli esterni che porterebbero ad esacerbare l'iperstimolazione già presente. Se i segni ed i sintomi non sono troppo severi ed il paziente è cosciente, lo stomaco può essere svuotato inducendo il vomito o eseguendo una lavanda gastrica. Prima di eseguire la lavanda gastrica, è necessario controllare l'agitazione e le convulsioni se presenti e proteggere le vie aeree. Altri mezzi per disintossicare l'intestino includono la somministrazione di carbone attivo e di un catartico. In presenza di un'intossicazione grave somministrare una dose accuratamente titolata di una benzodiazepina prima di eseguire la lavanda gastrica.

Si devono adottare trattamenti intensivi per mantenere la circolazione e la respirazione adeguate; possono essere richieste procedure di raffreddamento esterne per ridurre l'iperpiressia.

Non è stata dimostrata l'efficacia della dialisi peritoneale o dell'emo-dialisi extracorporea in caso di sovradosaggio di metilfenidato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

In studi di carcinogenicità condotti a vita su ratti e topi, è stato osservato un aumento del numero di tumori epatici soltanto nei ratti maschi. Il significato per la specie umana di tale osservazione non è noto.

Il metilfenidato non ha avuto alcun effetto sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità quando somministrato in multipli bassi della dose clinica.

Gravidanza - sviluppo embrio/fetale

Il metilfenidato non è ritenuto essere teratogeno nei ratti e nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità fetale (perdita totale della prole) e materna con dosaggi tossici per la madre.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

...[]...

1. CHE COS'È IL METILFENIDATO E A CHE COSA SERVE

...[]...

Il metilfenidato viene usato nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) negli adolescenti e nei bambini dai 6 anni di età qualora altri rimedi non farmaceutici da soli si siano rivelati insufficienti.

Il metilfenidato va usato assieme ad altre forme di trattamento nel quadro di un programma terapeutico globale. Questo comprende di solito misure terapeutiche di tipo psicologico, educativo e sociale nonché una terapia farmacologica e mira a stabilizzare i bambini con ADHD e sintomi che possono comprendere storia cronica di capacità di attenzione limitata nel tempo, distraibilità, labilità emotiva, impulsività, iperattività da moderata a severa, lievi segni neurologici ed elettroencefalogramma (EEG) non nella norma. Vi può essere o meno un calo di apprendimento. La diagnosi non può essere effettuata solo in base alla presenza di uno o più sintomi. Una diagnosi adeguata necessita di risorse di tipo medico, psicologico, educativo e sociale.

La terapia con metilfenidato deve essere avviata esclusivamente da e sotto il controllo di uno specialista in disturbi comportamentali dell'infanzia e/o dell'adolescenza.

Il trattamento con metilfenidato non è indicato per tutti i bambini con ADHD e la decisione di usare il farmaco deve essere presa sulla base di una valutazione accuratissima della gravità e della cronicità dei sintomi del bambino in rapporto all'età. Il metilfenidato va sempre usato in tal modo, conformemente all'indicazione autorizzata e in base alle linee guida relative alla prescrizione e alla diagnosi.

...[]...

2. Prima di prendere il metilfenidato

...[]...

Non prenda il metilfenidato se lei o il suo bambino:

- è allergico (ipersensibile) al metilfenidato o ad uno qualsiasi degli eccipienti del metilfenidato;
- è affetto da glaucoma (aumento della pressione interna dell'occhio);
- è affetto da feocromocitoma (tumore della ghiandola surrenale);
- assume o ha assunto negli ultimi 14 giorni farmaci denominati "inibitori delle monoamminossidasi" (I-MAO) contro la depressione;
- ha problemi alla tiroide;
- soffre di anoressia nervosa o disturbi anoressici;
- soffre di depressione, disturbi dell'umore, mania o ha pensieri suicidari;
- soffre di sintomi psicotici o schizofrenia o disturbo di personalità psicopatica/borderline;
- ha una diagnosi o un'anamnesi di disturbo (affettivo) bipolare (di tipo I) severo ed episodico;
- soffre di problemi al cuore, come precedenti di infarto, battito irregolare, dolore e disagio toracico, insufficienza cardiaca, cardiopatia o significativi problemi cardiaci congeniti anatomici o funzionali;
- ha la pressione molto alta o un restringimento dei vasi, che può causare dolore alle braccia e alle gambe;
- ha avuto una cerebrovasculopatia come ictus, aneurisma cerebrale o anomalie vascolari, compresa vasculite cerebrale.

Il metilfenidato non è autorizzato all'uso negli adulti con ADHD.

Il metilfenidato non va somministrato ai bambini di età inferiore ai 6 anni o ai pazienti anziani, dato che la sicurezza e l'efficacia del prodotto in queste fasce d'età non sono state stabilite.

Faccia particolare attenzione con il metilfenidato e informi il medico se lei o il suo bambino:

- ha ricevuto indicazioni di prendere queste compresse per oltre 12 mesi (cfr. il paragrafo 3 qui di seguito relativo al trattamento di lungo periodo);
- sta entrando nella pubertà (adolescenza);
- sta per interrompere l'assunzione di metilfenidato in quanto il medico desidera monitorare la depressione del suo bambino;
- ha una malattia cardiaca o altro grave problema al cuore;
- ha avuto attacchi (convulsivi, epilettici) o EEG (elettroencefalogramma) non nella norma;
- ha pressione del sangue elevata;
- ha problemi a carico del fegato o dei reni;
- se lei o il suo bambino ha disturbi psichiatrici;
- ha tic motori o verbali (movimenti ripetuti, virtualmente incontrollabili di parti del corpo o emissione ripetuta di suoni o parole);
- vede, sente o avverte la presenza di cose che nella realtà non ci sono (allucinazioni);
- crede a cose non reali (delirio);
- è sospettoso in modo insolito (paranoia);
- soffre di mutabilità dell'umore come pensieri impellenti o impulsivi a cui fanno seguito irritabilità o chiusura emotiva e sociale;
- ha pensieri suicidari o mette in atto azioni suicidarie;
- è depresso o ha sensi di colpa;
- è agitato, ansioso o teso;
- manifesta un comportamento aggressivo od ostile non presente in precedenza o in peggioramento.

Informi il medico prima del trattamento se lei o il suo bambino ha alcuni dei disturbi o sintomi indicati sopra.

Controlli effettuati dal medico prima di iniziare il trattamento con metilfenidato

Per poter decidere se il metilfenidato è la medicina corretta per lei o il suo bambino, il medico parlerà con lei:

- dei medicinali che lei o il suo bambino sta assumendo;
- di eventuali altri problemi medici (ad esempio cardiaci) suoi, del suo bambino o presenti nella sua famiglia;
- degli eventuali precedenti nella sua famiglia di morte improvvisa inspiegabile;
- di come si sente lei o il suo bambino, ovvero se è emotivo, se ha pensieri strani o se ha provato una di queste sensazioni in passato;
- di eventuali problemi di salute mentale, psichiatrici o comportamentali di cui soffrite o abbiate sofferto lei, il suo bambino o altri membri della famiglia; in modo specifico dell'eventuale rischio, per lei o il suo bambino, di un disturbo (affettivo) bipolare; tale analisi richiederà un'anamnesi psichiatrica familiare comprensiva di eventi suicidari, disturbo bipolare e depressione;
- per misurare l'altezza e il peso, la frequenza cardiaca e la pressione del sangue suoi o del suo bambino, registrando tali dati in una tabella;
- dell'eventuale anamnesi familiare di tic.

È importante che lei fornisca tutte queste informazioni, per consentire al medico di decidere se il metilfenidato è il medicinale adatto per lei o il suo bambino. Il medico potrebbe decidere che lei o il suo bambino deve sottoporsi ad altri esami medici prima di iniziare a prendere il medicinale.

Assunzione di metilfenidato con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Se lei o il suo bambino assume altri farmaci, il metilfenidato potrebbe influire sulla loro efficacia oppure causare effetti collaterali. Se lei o il suo bambino prende uno dei seguenti medicinali, parli con il medico prima di prendere il metilfenidato:

- inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) non selettivi e irreversibili (contro la depressione);
- agenti vasopressori (che possono far aumentare la pressione del sangue);
- farmaci che servono ad abbassare la pressione, come clonidina, guanetidina, verapamil, propranololo, ecc.;
- alcuni rimedi contro la tosse e il raffreddore che contengono sostanze che possono influire sulla pressione del sangue, pertanto è importante chiedere al farmacista al momento dell'acquisto;
- farmaci antidepressivi, compresi amitriptilina, imipramina e fluoxetina, paroxetina;
- farmaci antiepilettici (contro le convulsioni) (ad es. fenobarbital, fenitoina, primidone, ecc.);
- farmaci che fluidificano il sangue per evitare la formazione di coaguli (anticoagulanti, ad es. warfarina);
- farmaci dopaminergici, compresi gli antipsicotici.

Se si prevede un intervento chirurgico con uso di anestetico alogenato (un particolare tipo di anestetico), lei o il suo bambino non deve prendere il metilfenidato il giorno dell'intervento a causa del rischio di un improvviso aumento della pressione sanguigna durante l'intervento.

Test antistupefacenti

Il farmaco può dare positività ai test sull'uso di stupefacenti.

Per verificare se i medicinali che lei o il suo bambino assume rientrano nell'elenco di cui sopra, chiedi al medico o al farmacista prima di assumere il metilfenidato.

{Da inserire nel foglio illustrativo delle formulazioni di metilfenidato a rilascio non modificato:}

“Assunzione di metilfenidato con cibi e bevande

L'assunzione del metilfenidato con cibo può contribuire ad alleviare i dolori allo stomaco, la nausea o il vomito.”

Assunzione di metilfenidato con alcolici

Lei o il suo bambino non deve bere alcolici quando prende il medicinale in quanto gli alcolici possono esacerbare gli effetti collaterali del farmaco. Tenga presente che alcuni cibi e alcuni medicinali contengono alcol.

Gravidanza e allattamento

Prima di prendere il metilfenidato dica al medico o al farmacista se lei o sua figlia:

- è sessualmente attiva. Il medico discuterà con lei delle pratiche contraccettive;
- è o pensa di essere incinta. Il medico deciderà se lei o sua figlia può prendere il metilfenidato;
- allatta o prevede di allattare. Esistono dati limitati che suggeriscono il passaggio del metilfenidato nel latte materno umano. Il medico deciderà pertanto se lei o sua figlia può allattare al seno mentre assume il metilfenidato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Quando si prende il metilfenidato possono verificarsi vertigini, sonnolenza e disturbi della vista. In presenza di tali effetti collaterali può essere pericoloso effettuare attività a rischio, come guidare, far funzionare macchine, andare in bicicletta o arrampicarsi sugli alberi, fino a quando non sia possibile escludere con certezza che lei o il suo bambino ne sia esente.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti del metilfenidato

{Da compilarsi a livello nazionale, a seconda del caso}

...[]...

3. COME <PRENDERE> <USARE> il metilfenidato

...[]...

Prima di iniziare il trattamento, ad ogni variazione della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita il medico effettuerà vari esami per controllare che la sicurezza e gli effetti benefici del metilfenidato siano ancora accettabili. Tali esami comprendono:

- misurazione della pressione del sangue e della frequenza cardiaca e registrazione dei valori in una tabella ad ogni variazione della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita;
- misurazione dell'altezza, del peso e dell'appetito e registrazione dei valori in una tabella ad ogni variazione della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita;
- valutazione dei sintomi psichiatrici, ad ogni variazione della dose e successivamente almeno ogni 6 mesi o ad ogni visita.

Titolazione del dosaggio

All'inizio del trattamento con metilfenidato è necessario effettuare un'attenta titolazione della dose. La titolazione deve iniziare alla minima dose possibile.

<Prenda> <usi> <sempre> il metilfenidato seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti <il medico> <o> <il farmacista>.> <La dose abituale è ...>

Se lei o il suo bambino non migliora pur prendendo il medicinale, il medico potrà decidere che è necessario un diverso trattamento. Indichi al medico se le condizioni del suo bambino non migliorano dopo 1 mese di trattamento con metilfenidato.

Trattamento di lungo termine

Il trattamento con metilfenidato non va protratto a tempo indeterminato. Se il metilfenidato viene assunto per oltre un anno, il medico deve interrompere il trattamento per un breve periodo una volta all'anno per verificare se è ancora necessario prendere il medicinale. Anche quando il metilfenidato viene sospeso temporaneamente o permanentemente, lei o il suo bambino potrebbe comunque continuare a vedere un beneficio. La sospensione può avvenire nel periodo delle vacanze scolastiche.

I pazienti in terapia di lungo termine (ovvero superiore ai 12 mesi) devono essere sottoposti ad un continuo e attento monitoraggio, in particolare per controllare le condizioni cardiovascolari, la crescita, l'appetito, lo sviluppo *de novo* o il peggioramento di preesistenti sintomi psichiatrici.

Abuso

Il suo bambino va tenuto sotto controllo contro il rischio di diversione, uso errato o abuso di metilfenidato. Un abuso cronico può portare a tolleranza marcata, dipendenza psicologica, comportamento anomalo ed episodi psicotici. Il medicinale è destinato esclusivamente a lei o al suo bambino. Esso può essere prescritto solo da un medico e pertanto non va ceduto ad altri. Si tratta di un medicinale che può nuocere ad altre persone, anche se mostrano gli stessi sintomi del suo bambino.

Se <prende> <usa> più metilfenidato di quanto deve

Se lei o il suo bambino prende un numero eccessivo di compresse, occorre rivolgersi immediatamente al medico o alla più vicina struttura ospedaliera di emergenza indicando il numero delle compresse assunte.

I segni di sovradosaggio possono comprendere: vomito, agitazione, tremore, aumento dei movimenti incontrollati, contrazioni muscolari, crisi convulsive (con possibile successivo coma), sensazione di estrema infelicità, confusione (confusione grave), allucinazioni (ovvero vedere, avvertire o sentire cose non vere), sudorazione, vampate, cefalea, febbre alta, variazioni del battito cardiaco (lento, rapido o irregolare), elevata pressione del sangue, dilatazione delle pupille e secchezza del naso e della bocca.

Se dimentica di <prendere> <usare> il metilfenidato

<lei o il suo bambino deve prendere la dose successiva secondo programma. Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della <compressa> <dose> <...>.>

Se interrompe il trattamento con il metilfenidato

La somministrazione delle compresse non va interrotta bruscamente. È necessario attenersi scrupolosamente alle indicazioni del medico. Durante il periodo di sospensione è necessaria un'attenta supervisione dato che ciò può dare via libera alla depressione e causare un'iperattività cronica.

<Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del prodotto, si rivolga <al medico> <o> <al farmacista>.>

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, anche il metilfenidato può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le probabilità di avere effetti indesiderati sono le seguenti:

Molto comuni (più di 1 persona su 10)

Comuni (più di 1 persona su 100 ma meno di 1 persona su 10)

Non comuni (più di 1 persona su 1 000 ma meno di 1 persona su 100)

Rari (più di 1 persona su 10 000 ma meno di 1 persona su 1 000)

Molto rari (meno di 1 persona su 10 000)

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più comuni sono nervosismo, insonnia e cefalea.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere **seri**. Se soffre degli effetti indesiderati indicati o per qualsiasi timore al riguardo, **si rivolga al medico o al farmacista**:

- gravi variazioni dell'umore o della personalità
- mania
- disturbi psicotici comprese allucinazioni o deliri visivi, tattili o uditivi
- palpitazioni, svenimento non spiegato, dolore toracico, mancanza di respiro (talvolta indicativi di una cardiopatia)
- paralisi o difficoltà di movimento o visiva, difficoltà di parola (che potrebbero essere sintomi di vasculite cerebrale).

Effetti sulla crescita e la maturazione

Se usato per un periodo prolungato, in alcuni bambini il metilfenidato può causare una riduzione della crescita (cioè dell'incremento ponderale e/o dell'altezza). Pertanto il medico controllerà attentamente l'altezza e il peso nonché l'appetito suo o del suo bambino. Se lei o il suo bambino non sta crescendo o aumentando di peso come previsto, potrebbe essere necessario interrompere per un breve periodo il trattamento con metilfenidato.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Infezioni ed infestazioni

Comuni: nasofaringite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rari: anemia, leucopenia, trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Non noti: pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni da ipersensibilità come edema angioneurotico, reazioni anafilattiche, gonfiore auricolare, eruzioni bollose, esfoliazione cutanea, orticaria, prurito, rash ed eruzioni

Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comuni: anoressia, riduzione dell'appetito, moderata riduzione dell'incremento ponderale e dell'altezza durante un uso prolungato nei bambini*

Disturbi psichiatrici*

Molto comuni: insonnia, nervosismo

Comuni: anoressia, instabilità affettiva, aggressività*, agitazione*, ansia*, depressione*, irritabilità, comportamento anomalo

Non comuni: disturbi psicotici*, allucinazioni* uditive, visive e tattili, rabbia, ideazione suicidaria*, alterazione dell'umore, mutabilità dell'umore, irrequietezza, voglia di piangere, tic*, peggioramento di tic preesistenti o sindrome di Tourette*, ipervigilanza, disturbi del sonno

Rari: mania*, disorientamento, disturbi della libido

Molto rari: tentativi di suicidio (compresi i tentativi portati a termine)*, umore con sintomatologia depressiva transitoria*, alterazioni del pensiero, apatia, comportamenti ripetitivi, iperfocalizzazione

Non noti: deliri*, disturbi del pensiero*, stato confusionale

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Comuni: vertigini, discinesia, iperattività psicomotoria, sonnolenza

Non comuni: sedazione, tremore

Molto rari: convulsioni, movimenti coreo-atetoidi, deficit neurologico ischemico reversibile

Sindrome neurolettica maligna (NMS; le segnalazioni erano scarsamente documentate e nella maggior parte dei casi i pazienti assumevano anche altri farmaci, pertanto il ruolo del metilfenidato non è chiaro).

Non noti: disturbi cerebrovascolari* (compresi vasculite, emorragie cerebrali, accidenti cerebrovascolari, arterite cerebrale, occlusione cerebrale), crisi di grande male*, emicrania

Patologie dell'occhio

Non comuni: diplopia, visione sfocata

Rari: difficoltà di adattamento visivo, midriasi, disturbi visivi

Patologie cardiache*

Comuni: aritmia, tachicardia, palpitazioni

Non comuni: dolore toracico

Rari: angina pectoris

Molto rari: arresto cardiaco, infarto del miocardio

Non noti: tachicardia sopraventricolare, bradicardia, extrasistoli ventricolari, extrasistoli

Patologie vascolari*

Comuni: ipertensione

Non comuni:

Molto rari: arterite e/od occlusione cerebrale, sensazione di freddo a livello periferico, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse, dolore faringolaringeo

Non comuni: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolori addominali, diarrea, nausea, disagio di stomaco e vomito – *{da inserire nel foglio illustrativo delle formulazioni a rilascio non modificato:}* “questi si verificano di solito all’inizio del trattamento e possono essere alleviati assumendo contemporaneamente del cibo”, secchezza delle fauci.

Non comuni: stitichezza

Patologie epatobiliari

Non comuni: rialzo degli enzimi epatici

Molto rari: funzione epatica non nella norma, compreso coma epatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: alopecia, prurito, rash, orticaria

Non comuni: edema angioneurotico, eruzioni bollose, esfoliazione cutanea

Rari: iperidrosi, rash maculare, eritema

Molto rari: eritema multiforme, dermatite esfoliativa, eruzione fissa da farmaci

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: artralgia

Non comuni: mialgia, contrazioni muscolari

Molto rari: crampi muscolari

Patologie renali e urinarie

Non comuni: ematuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Rari: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: ipertensione, ritardo dello sviluppo durante un uso prolungato nei bambini*

Non comuni: dolore toracico, affaticamento

Molto rari: morte cardiaca improvvisa*

Non noti: disagio toracico, ipertensione

Esami diagnostici

Comuni: variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (generalmente in rialzo)*, perdita ponderale*

Non comuni: soffio cardiaco*, aumento degli enzimi epatici

Molto rari: aumento della fosfatasi alcalina nel sangue e della bilirubina nel sangue, ridotta conta piastrinica, conta anomala dei globuli bianchi

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi <il medico> <o> <il farmacista>.

...[]...

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le competenti autorità nazionali, coordinate ove del caso dallo Stato membro di riferimento, assicurano che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ottemperino alle seguenti condizioni:

Informazioni sul prodotto

Foglio illustrativo

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio armonizzano le parti pertinenti del testo del foglio illustrativo in base alle modifiche proposte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il testo del foglio illustrativo approvato dal CHMP va riveduto al fine di migliorarne la comprensibilità per il paziente dopodiché va sottoposto ad un test condotto sugli utilizzatori.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Studio concepito per:

- 1) valutare la relazione tra uso di farmaci per ADHD e rischio di gravi patologie cardiovascolari nei bambini e nei giovani di età compresa tra 2 e 24 anni;
- 2) valutare la relazione tra uso di farmaci per ADHD e rischio di gravi patologie cardiovascolari negli adulti di età compresa tra 25 e 64 anni; e,
- 3) effettuazione di ulteriori analisi utili a chi deve prendere decisioni come clinici, programmi Medicaid pubblici e genitori/pazienti.

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano la relazione finale dello studio, una volta pubblicata, aggiornando il piano di gestione del rischio di base, ed eventualmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo di base, conformemente alle risultanze.

Citogenicità

Studio CRIT124D2201 *“Valutazione in aperto controllata con trattamento comportamentale degli effetti di metilfenidato (Ritalin LA) a rilascio prolungato sulla frequenza delle anomalie citogenetiche nei bambini di 6-12 anni con disturbo da deficit di attenzione/iperattività”*. Il piano di gestione del rischio di base, e se del caso il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo di base, vanno aggiornati in base alle risultanze dello studio.

Studio NCT 00341029 *“Misurazione degli endpoint citogenetici nei linfociti dei bambini con diagnosi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e trattati con metilfenidato o Adderall”*, condotto dal National Institute of Environmental Health Sciences statunitense in collaborazione con l'FDA. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano la relazione finale dello studio, una volta pubblicata, aggiornando il piano di gestione del rischio, ed eventualmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo, in base alle risultanze.

Crescita, sviluppo e maturazione sessuale

Continuazione dello studio sul MTA *“Effetti dei farmaci stimolanti della crescita nel MTA (trattamento multimodale di ADHD)”*, condotto dall'MTA Cooperative Group. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano la relazione finale dello studio, una volta pubblicata, aggiornando il piano di gestione del rischio, ed eventualmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo, in base alle risultanze.

Studio sulla maturazione sessuale: studio prospettico di 2 anni, a lungo termine, in aperto, avviato su iniziativa dei ricercatori e condotto negli USA su 150 adolescenti (età: 12-17 anni) con ADHD, avente l'obiettivo di stabilire se il trattamento con metilfenidato previene l'abitudine al fumo nella popolazione studiata. Sebbene lo studio si concentri sulla prevenzione dell'abitudine al fumo, ogni 6

mesi durante i 2 anni di follow-up si terranno delle valutazioni per la stadiazione di Tanner in cui viene monitorato lo sviluppo puberale di ciascun paziente per dimostrare eventuali effetti del metilfenidato sulla crescita e lo sviluppo adolescenziali rispetto ai valori normali per la popolazione. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio mettono a disposizione la relazione finale dello studio, una volta pubblicata, aggiornando il piano di gestione del rischio, ed eventualmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo, conformemente alle risultanze.

Effetti psichiatrici

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio studiano la fattibilità di una metanalisi del rischio di suicidarietà associato all'uso di metilfenidato nei bambini e adolescenti con ADHD in base ai dati della sperimentazione clinica attualmente accessibili ai titolari delle AIC sul metilfenidato.

Qualora tale analisi sia ritenuta fattibile, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio mettono a disposizione gli strumenti utili all'analisi, aggiornando il piano di gestione del rischio in base alle risultanze.

Effetti di un uso di lungo termine

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si sono impegnati a fornire una valutazione dettagliata sulla fattibilità di uno studio di lungo termine sulla sicurezza che sia scientificamente valido, correttamente disegnato e adeguatamente calibrato e atto ad esaminare gli endpoint specifici per i seguenti esiti:

- i) esiti avversi a livello cognitivo;
- ii) esiti avversi a livello psichiatrico (ad es. disturbi dell'umore, ostilità e disturbi psicotici).

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio considerano l'inserimento di dati riferiti prevalentemente all'UE; la valutazione di fattibilità deve inoltre indicare quali fonti di dati non UE potrebbero essere usate in alternativa. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si impegnano, qualora la valutazione indichi che uno studio scientificamente valido, correttamente disegnato e adeguatamente calibrato è possibile, a fornire un protocollo dettagliato. Per il follow-up dei singoli pazienti va presa in considerazione la proposta durata di almeno 5 anni. Entro tale arco di tempo, particolare attenzione va riservata alla valutazione degli effetti di un'esposizione cumulativa di almeno 18 mesi. Trattandosi di uno studio non interventistico, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non hanno alcun controllo sulle effettive pratiche di prescrizione. L'età proposta per l'arruolamento dei pazienti deve essere la più bassa possibile, in linea con le limitazioni contenute in etichetta (ovvero bambini dai 6 anni in su). Lo studio deve essere preferibilmente prospettico e di coorte. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio accettano di valutare gruppi idonei di confronto.

Studi sull'uso del medicinale, compresa una valutazione di uso *off label*/abuso

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio si impegnano a fornire tutti i dati retrospettivi a disposizione, con una revisione annuale, per i successivi cinque anni in tutti gli Stati membri in cui si usa il metilfenidato, onde consentire una valutazione delle modifiche dell'uso nel tempo. Laddove possibile vanno utilizzate misurazioni dell'uso che comprendano variabili come quantità complessivamente utilizzate, età dei pazienti, sesso, dose indicata, durata dell'uso, continuità di trattamento, comorbidità, trattamenti concomitanti, dati sui modelli d'uso e specializzazione del medico. Tale impegno è soggetto a revisione dopo 5 anni.

Negli Stati membri che aderiscono al database IMS, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano anche l'uso *off label* del metilfenidato. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio considerano inoltre metodi alternativi per condurre la revisione sull'uso

(laddove possibile) e l'uso *off label* negli Stati membri che attualmente non aderiscono a database comunitari che coinvolgono più Stati, come l'IMS.

Strumenti informativi

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio realizzano sussidi per la riduzione al minimo dei rischi, pienamente armonizzati, che contengano tutte le informazioni importanti del paragrafo Informazioni cliniche del riassunto delle caratteristiche del prodotto di base:

- guida alla prescrizione per il medico;
- elenco di controllo delle operazioni necessarie prima della prescrizione, e per il monitoraggio continuo, per i medici che prescrivono il medicinale e, se possibile, per chi accudisce i pazienti.

PSUR

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio armonizzano il calendario di segnalazione dei PSUR per i prodotti a base di metilfenidato, presentando ogni anno per i 3 anni successivi i PSUR dei rispettivi prodotti, a cui farà seguito una rivalutazione della frequenza delle segnalazioni. La sincronizzazione di tale tempistica agevolerà una valutazione comune e una risposta armonizzata da parte delle autorità nazionali competenti sugli aggiornamenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo e del piano di gestione del rischio.

Piani di gestione del rischio

Nelle indicazioni di base sulla sicurezza i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono inserire la tabella finale di base dei rischi identificati e di quelli potenziali, così come richiesto dal CHMP.

Nell'ambito del piano di gestione del rischio i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio valutano continuamente i nuovi rischi individuati o i rischi potenziali o le informazioni nuove/importanti sui rischi già identificati o potenziali.