

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Handelsvergunningen voor geneesmiddelen die METHYLFENIDAAT bevatten

Lidstaat (EU/EER)	Vergunninghouder	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningswijze
AT - Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert E-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert E-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
AT - Oostenrijk	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert E-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
BE - België	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BE - België	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BE - België	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
BE - België	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
BE - België	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
BE - België	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
BG - Bulgarije	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BG - Bulgarije	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
BG - Bulgarije	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

CY - Cyprus	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CY - Cyprus	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CY - Cyprus	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CS - Tsjechië	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Tsjechië	RITALIN	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
CS - Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Tsjechië	CONCERTA 18 mg	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CS - Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Tsjechië	CONCERTA 36 mg	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
CS - Tsjechië	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Tsjechië	CONCERTA 54 mg	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denemarken	CONCERTA	18 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denemarken	CONCERTA	36 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

DK - Denemarken	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denemarken	CONCERTA	54 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DK - Denemarken	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denemarken	Equasym	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
DK - Denemarken	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denemarken	Equasym	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
DK - Denemarken	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denemarken	Equasym	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
DK - Denemarken	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denemarken	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Duitsland	Medikinet	5, 10, 20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Duitsland	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Harde capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denemarken	Motiron	5, 10, 20 mg	Tabletten	Oraal gebruik

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Ritalin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denemarken	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Harde capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

ES - Spanje	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prolongada	20 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ES - Spanje	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUTSLAND	Medikinet	5 mg	Tablet	Oraal gebruik

FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet CR	10 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet CR	20 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet CR	30 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
FI - Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN DUITSLAND	Medikinet CR	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	CONCERTA LP	18mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	CONCERTA LP	27mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

FR - Frankrijk	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	CONCERTA LP	36mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Frankrijk	CONCERTA LP	54mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANJE	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	Tablet	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANJE	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	Tablet	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPANJE	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	Tablet	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrijk	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik

FR - Frankrijk	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrijk	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre Frankrijk	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	RITALINE	10mg	Tablet	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	RITALINE L.P.	20mg	Capsule met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	RITALINE L.P.	30mg	Capsule met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
FR - Frankrijk	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	RITALINE L.P.	40mg	Capsule met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
HU - Hongarije	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	Tablet	Oraal gebruik
HU - Hongarije	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik

HU - Hongarije	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
HU - Hongarije	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40mg	Capsules met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, VK	Ritalin	10mg	Tablet	Oraal gebruik
IE - Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, VK	Ritalin LA	20mg, 30mg, 40mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England, VK	Concerta XL	18mg, 27mg 36mg, 54mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5mg, 10mg, 20mg	Tabletten	Oraal gebruik
IE - Ierland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10mg, 20mg, 30mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym 5 mg tablets	5mg	Tabletten	Oraal gebruik
IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym 10 mg tablets	10mg	Tabletten	Oraal gebruik
IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym 20 mg tablets	30mg	Tabletten	Oraal gebruik

IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Capsules met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Capsules met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IE - Ierland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ierland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Capsules met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LV – Letland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LV – Letland	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland	Ritalin 10 mg	10mg	Tabletten	Oraal gebruik
LT – Litouwen	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LT – Litouwen	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LT – Litouwen	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Litouwen	CONCERTA	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
PT - Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanje	Rubifen	5 mg	Tablet	Oraal gebruik

PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanje	Rubifen	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spanje	Rubifen	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
RO Roemenië	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse België	Concerta 18 mg	18 mg	Filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	
RO Roemenië	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse België	Concerta 36 mg	36 mg	Filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	
RO Roemenië	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse België	Concerta 54 mg	54 mg	Filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE – Zweden	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Zweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SE – Zweden	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denemarken	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsules met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
SE – Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Zweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – tablet 20, 30, 40 mg – capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik

SE – Zweden	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denemarken	Equasym	5, 10, 20 mg	Tablet	Oraal gebruik
SE – Zweden	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – tablet 10, 20, 30, 40 – capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM 10 MG TABLETS	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM 5 MG TABLETS	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM 20 MG TABLETS	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE VERENIGD KONINKRIJK	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik

UK – Verenigd Koninkrijk	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, VERENIGD KONINKRIJK	RITALIN	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, VERENIGD KONINKRIJK	CONCERTA® XL	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, VERENIGD KONINKRIJK	CONCERTA® XL	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, VERENIGD KONINKRIJK	CONCERTA® XL	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, VERENIGD KONINKRIJK	CONCERTA® XL	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET XL	10 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET XL	20 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET XL	30 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; DUITSLAND	MEDIKINET XL	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN- STRASSE 1; HAMBURG D-22767; DUITSLAND	ELMIFITEN	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN- STRASSE 1; HAMBURG D-22767; DUITSLAND	TIFINIDAT	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPANJE	TRANQUILYN	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPANJE	TRANQUILYN	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
UK – Verenigd Koninkrijk	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPANJE	TRANQUILYN	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

IS IJsland	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym Depot	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IS IJsland	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym Depot	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IS IJsland	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym Depot	10 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Concerta	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Concerta	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Concerta	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Concerta	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
IS IJsland	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
IS IJsland	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
IS IJsland	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, IJsland	Equasym	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Ritalin	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Ritalin Uno	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Ritalin Uno	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, IJsland	Ritalin Uno	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik

DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11,56 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym 10 mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym 20 mg Tabletten	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 10mg	11,56 mg	Tablet	Oraal gebruik

DE - Duitsland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11,56 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Duitsland	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Duitsland	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Duitsland	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Duitsland	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Duitsland	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsule met geregleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik

DE - Duitsland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
EL - Griekenland	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	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
EL - Griekenland	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPANJE Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 mg/tab 10 mg/tab 20 mg/tab	Tabletten	Oraal gebruik
EL - Griekenland	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Capsules met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Tabletten, 30	Oraal gebruik
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Tabletten met verlengde afgifte, 30	Oraal gebruik
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Tabletten met verlengde afgifte, 100	Oraal gebruik
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Ritalin	10mg	Tablet	Oraal gebruik
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Verenigd Koninkrijk	Equasym XL	10 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik

MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Verenigd Koninkrijk	Equasym XL	20 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE Verenigd Koninkrijk	Equasym XL	30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
NL -	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	Capsules met gereguleerde	Oraal gebruik

Nederland	33 ; 4822 NK BREDA/NL			afgifte	
NL - Nederland	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Duitsland	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Hexal B.V.; Pastoorslaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Duitsland	Tifinidat	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

NL - Nederland	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPANJE	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPANJE	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet 5 mg	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet 10 mg	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet 20 mg	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
NL - Nederland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN/Duitsland	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Capsules met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik

NO Noorwegen	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Noorwegen	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO Noorwegen	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 Köbenhavn S Denemarken	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
NO Noorwegen	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 Köbenhavn S Denemarken	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
NO - Noorwegen	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 Köbenhavn S Denemarken	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 Köbenhavn S Denemarken	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	Capsule met gereguleerde afgifte, hard	Oraal gebruik
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Noorwegen	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	10 mg – tablet 20, 30, 40 mg – capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Duitsland	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Duitsland	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	Tablet	Oraal gebruik

PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse België	Concerta®	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet 5 mg	5 mg	Tablet	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet 10 mg	10 mg	Tablet	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik

PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
PL - Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg Duitsland	Ritalin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Duitsland	Medikinet	5 mg	Tabletten	Oraal gebruik

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Capsules	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Capsules	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Capsules	Oraal gebruik
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 mg	Capsules	Oraal gebruik
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenië	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Tabletten met verlengde afgifte	Oraal gebruik

SK – Slowakije	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SK – Slowakije	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
SK – Slowakije	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slowakije	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS, OPGESTELD
DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

1. Inleiding

Op 22 juni 2007 verzocht de Europese Commissie voor alle methylfenidaat bevattende geneesmiddelen om een verwijzing naar het CHMP krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. De Europese Commissie was van oordeel dat enkele veiligheidsproblemen waarmee methylfenidaat mogelijk gepaard gaat, waaronder het risico van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, beoordeeld moeten worden.

Methylfenidaat is in Europa al tientallen jaren verkrijgbaar voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder. Het is een amfetamineachtig geneesmiddel dat onder de Opiumwet valt, met beperkingen ten aanzien van voorschrijven en hantering.

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD bij kinderen ouder dan 6 jaar bij wie corrigerende maatregelen alleen niet voldoende zijn. Behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragstoornissen op de kinderleeftijd. Medicamenteuze behandeling wordt tijdens of na de puberteit doorgaans gestaakt.

ADHD wordt gekenmerkt door de ‘kernsymptomen’ aandachttekort, hyperactiviteit en impulsiviteit. ADHD doet zich dikwijls voor naast andere (comorbide) stoornissen als oppositioneel-opstandige gedragsstoornis en andere gedragsstoornissen, leerstoornissen, angststoornis, depressieve stoornis, ticstoornissen en het syndroom van Gilles de la Tourette. Hoewel de diagnostische criteria voor ADHD kinderen met ontwikkelingsstoornissen – zoals asperger-syndroom – uitsluiten, stellen sommige artsen dat deze aandoeningen naast elkaar kunnen optreden.

Kinderen met ernstige ADHD kunnen een laag gevoel van eigenwaarde, en emotionele en sociale problemen ontwikkelen. ADHD kan ook een ernstig effect hebben op de schoolprestaties van het kind. Voor sommige van deze kinderen kan behandeling met methylfenidaat, samen met andere vormen van niet-medicamenteuze behandeling, de verschijnselen van hyperactiviteit verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren. De verschijnselen van ADHD kunnen aanhouden tot in de adolescentie en op volwassen leeftijd, en kunnen gepaard gaan met aanhoudende emotionele en sociale problemen, werkloosheid, criminaliteit en middelenmisbruik.

2. Veiligheidsoverzicht

De wettelijke status van de verschillende methylfenidaat bevattende geneesmiddelen verschilt in de EU-lidstaten. De verschillen betreffen zowel de beschikbaarheid van de diverse geneesmiddelen in de lidstaten als verschillen in de productinformatie van de diverse geneesmiddelen.

De veiligheidsbeoordeling van deze procedure is voornamelijk gericht op de volgende problemen waarmee behandeling met methylfenidaat in potentie gepaard gaat: cardiovasculaire risico's, cerebrovasculaire risico's, psychiatrische aandoeningen, carcinogeniciteit, effect op de groei en effecten van langdurige behandeling. Deze mogelijke problemen worden in de onderstaande paragrafen afzonderlijk besproken.

De productinformatie van de meeste geneesmiddelen bevat de voornaamste elementen van de bovengenoemde bedenkingen ten aanzien van de veiligheid van methylfenidaat. Harmonisatie tussen de verschillende geneesmiddelen wordt echter gezien als één van de voornaamste doelen van deze procedure, teneinde dezelfde mate van gezondheidbescherming te bereiken in alle lidstaten waar geneesmiddelen met methylfenidaat zijn goedgekeurd.

2.1 Cardiovasculair risico

2.1.a Gegevens uit klinische onderzoeken

Over het geheel genomen bleek uit de gegevens over cardiovasculaire risico's van alle klinische onderzoeken met methylfenidaat bevattende geneesmiddelen dat de gebeurtenissen van hypertensie, verhoging van de hartslagfrequentie of ritmestoornissen (voornamelijk tachycardie) en QT-verlenging de voornaamste gemelde cardiovasculaire gebeurtenissen waren. De door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevensanalyse liet een zeer variabel effect van methylfenidaat op bloeddruk en hartslagfrequentie zien. Daar waar analyses van een anamnese of comedicaatie werden verstrekt, leverden deze geen overtuigend bewijs voor voorspellende risicofactoren voor cardiovasculaire effecten van methylfenidaat.

Methylfenidaat heeft een goed gedocumenteerd effect op bloeddruk en hartslagfrequentie (versnelde hartslag, verhoogde bloeddruk en tachycardie zijn erkende bijwerkingen met methylfenidaat en worden vermeld in de productinformatie).

Hoewel de verstrekte gegevens suggereerden dat bij de meeste patiënten deze effecten omkeerbaar zijn na stopzetting, zijn er geen betrouwbare gegevens over de omvang van het effect van methylfenidaat op bloeddruk en hartslagfrequentie en over de langetermijneffecten of de klinische gevolgen van deze effecten voor het cardiovasculaire stelsel.

2.1.b Gegevens uit spontane meldingen

Tijdens de procedure is de vergunninghouders gevraagd gegevens uit spontane meldingen te overleggen. De overgelegde gegevens over het risico van cardiovasculaire aandoeningen besloeg een reeks aan meldingsperiodes. Hoewel de meeste meldingen kinderen en adolescenten betroffen, was er voor elk van de belangrijkste bijwerkingen in de meldingsperiodes sprake van een hoger aantal meldingen bij volwassenen (waar de leeftijd was vermeld) dan verwacht.

In het algemeen betroffen de gemelde cardiovasculaire gebeurtenissen voornamelijk hartritmestoornissen (inclusief tachycardie), hypertensie, hartstilstand, ischemie, QT-verlenging, met enkele meldingen van plotseling overlijden. Waar de indicatie was vermeld, was dit doorgaans ADHD, maar er was ook een aanzienlijk percentage meldingen met een andere indicatie.

De overgelegde gegevens lieten ook geen consistent patroon van dosering of tijd tot eerste manifestatie zien.

Er werd een duidelijk veiligheidssignaal voor het raynaud-fenomeen waargenomen en het oordeel van het CHMP luidt dat de bestudeerde gegevens voldoende bewijs leveren om een oorzakelijk verband tussen het gebruik van methylfenidaat en deze reacties te vermoeden. Alle vergunninghouders moeten daarom het raynaud-fenomeen toevoegen aan hun productinformatie voor alle methylfenidaat bevattende geneesmiddelen.

2.1.c Preklinische gegevens

De overgelegde preklinische gegevens over het risico van cardiovasculaire aandoeningen duiden erop dat methylfenidaat geen effect heeft op snelle activering van inwaarts rectificerende kaliumkanalen (die een rol spelen bij de neuronale prikkelbaarheid en hartslagfrequentie) of op de duur van de actiepotentiaal. Een sympathicomimetisch effect op het cardiovasculaire systeem werd echter plausibel geacht. Daarnaast waren er preklinische aanwijzingen voor een direct effect van methylfenidaat op de structuur van het hartweefsel. De beoordelingen van de gepubliceerde vakliteratuur en epidemiologische gegevens voerden tot dezelfde conclusie.

2.1.d Cyanose

Gegevens uit preklinische of klinische onderzoeken wezen niet op een verhoogd risico van cyanose met methylfenidaat. Postmarketingmeldingen betroffen onder meer gevallen van centrale, perifere en niet-gespecificeerde cyanose. De productinformatie van de meeste methylfenidaat bevattende geneesmiddelen in de EU bevatten waarschuwingen voor toepassing bij patiënten met onderliggende hartaandoeningen en vermeldt in rubriek 4.8 een groot aantal aandoeningen met cyanose als mogelijke

bijwerking. Perifere koudheid en raynaud-fenomeen worden in rubriek 4.8 van een aantal samenvattingen van de productkenmerken voor methylfenidaat eveneens als mogelijke reacties genoemd. De vergunninghouders wordt verzocht deze termen te vermelden in de productinformatie van de geneesmiddelen waar deze informatie ontbreekt. De vergunninghouders moeten in toekomstige PSUR's (periodieke veiligheidsupdates) meldingen van cyanose nauwlettend in de gaten houden en deze opnemen als voorwaarden voor gerichte follow-up.

Ten aanzien van de cardiovasculaire risico's, ten slotte, wordt erkend dat er sprake is van een potentieel risico. Daarom verzocht het CHMP aanscherping van de productinformatie met het advies de patiënten voor aanvang van de behandeling te beoordelen en gedurende de behandeling met deze geneesmiddelen (zie bijlage III) voortdurend te screenen en te monitoren. Daarnaast verzocht het CHMP ook voortaan een consequente en gestructureerde benadering te hanteren voor de beoordeling van de veiligheidsinformatie in de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) en de risicobeheerplannen. Verder worden, zodra ze beschikbaar zijn, de resultaten van de op dit probleem gerichte lopende onderzoeken overgelegd voor beoordeling, zoals verzocht door het CHMP (zie bijlage IV).

2.2 Cerebrovasculair risico

In preklinische onderzoeken werd geen melding gemaakt van aanwijzingen voor dit risico.

De meeste cerebrovasculaire gebeurtenissen in klinische onderzoeken betroffen migraine, met een hogere incidentie in de met methylfenidaat behandelde groep dan in de placebogroep. In klinische onderzoeken werden bij kinderen geen andere gebeurtenissen met betrekking tot cerebrovasculaire aandoeningen gemeld.

Uit het door de vergunninghouders opgestelde overzicht van spontane postmarketinggegevens bleek dat, in geval van spontane meldingen, cerebrovasculaire gebeurtenissen voornamelijk bestonden uit cerebrovasculair accident (beroerte), hersenischemie (herseninfectie en TIA), evenals enkele meldingen van andere gebeurtenissen. Er waren duidelijke gevallen zonder onderliggende voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen, waarin melding werd gemaakt van herseninfectie en afsluiting van een hersenslagader, afsluiting in de rechter hersenhelft en cerebrale ischemische gebeurtenis. De overgelegde gegevens duiden erop dat de gebeurtenissen zich voordeden binnen de aanbevolen doses.

Ten slotte worden op verzoek van het CHMP de betreffende rubrieken van de productinformatie gewijzigd overeenkomstig de veiligheidsinformatie over het cerebrovasculaire risico. Het CHMP verzocht ook voortaan een consequente en gestructureerde benadering te hanteren voor de beoordeling van de veiligheidsinformatie in de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) en de risicobeheerplannen. Verder worden, zodra ze beschikbaar zijn, de resultaten van de op dit probleem gerichte lopende onderzoeken overgelegd voor beoordeling, zoals verzocht door het CHMP (zie bijlage IV).

2.3 Psychiatrisch risico

In klinische onderzoeken gemelde, van belang zijnde psychiatrische ongewenste voorvallen met methylfenidaat waren onder meer agressie, gewelddadig gedrag, psychose, manie, prikkelbaarheid en suïcidaliteit. Waar deze werd verstrekt, suggereerde informatie over stopzetting van het geneesmiddel dat methylfenidaat een oorzakelijke rol zou kunnen spelen bij de ontwikkeling van ernstige psychiatrische aandoeningen.

De bij spontane meldingen meest genoemde, van belang zijnde psychiatrische ongewenste voorvallen waren abnormaal gedrag, abnormale gedachten, woede, vijandigheid, agressie, agitatie, tic, prikkelbaarheid, angstgevoelens, huilen, depressie, slaperigheid, verergerde ADHD, psychomotorische hyperactiviteit, emotionele stoornis, nervositeit, psychotische stoornis, stemmingswisselingen, morbide gedachten, obsessieve-compulsieve stoornis, persoonlijkheidsverandering/stoornis, rusteloosheid, verwardheid, hallucinaties, lethargie, paranoïa en suïcidaliteit.

Een overzicht van de preklinische gegevens in de verslagen laat zien dat methylfenidaat gedragsveranderingen veroorzaakt in diermodellen, voornamelijk als hyperactiviteit en stereotiep gedrag.

De literatuur suggereert ook dat methylfenidaat bij patiënten met ADHD psychiatrische aandoeningen kan verergeren. Verder werd opgemerkt hoe moeilijk het in de meeste onderzoeken was de effecten van methylfenidaat vast te stellen, in verband met comorbiditeit tussen ADHD en psychiatrische aandoeningen.

Uit een overzicht van alle beschikbare gegevens bleek dat de specifiekere termen “overfocus” en “repetitief gedrag” een weerspiegeling vormen van de waargenomen effecten van methylfenidaat en als mogelijke bijwerkingen aan de productinformatie moeten worden toegevoegd. Daarnaast worden de resultaten van het lopende onderzoek naar suïcidaliteit overgelegd zodra deze beschikbaar zijn, en de vergunninghouders verplichtten zich in een toekomstig langetermijnonderzoek de psychiatrische gevolgen te onderzoeken.

2.4 Effecten op de groei

Er waren enige aanwijzingen uit preklinische onderzoeken waaruit ontwikkelingstoxiciteit van methylfenidaat bleek, evenals een effect op enkele groeiparameters, geslachtsrijping en hiermee samenhangende hormonen. Deze bevindingen waren echter niet consistent in alle bestudeerde onderzoeken.

De voltooide klinische onderzoeken presenteerden een reeks van conclusies over de effecten van methylfenidaat op groei en geslachtsrijping. De literatuur is strijdig ten aanzien van deze specifieke effecten. De lopende onderzoeken naar groei en geslachtsrijping zouden valide gegevens moeten opleveren over deze mogelijke risico's.

In het algemeen kan worden geconcludeerd dat het exacte oorzakelijke mechanisme voor de effecten van methylfenidaat op de groei nog steeds onduidelijk is. Bij alle methylfenidaat bevattende geneesmiddelen bevat rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken waarschuwingen met betrekking tot dit punt. De tekst verschilde bij de verschillende vergunninghouders, maar de aanbeveling van beoordeling bij baseline en monitoring van de groei was bij de meeste geneesmiddelen aanwezig.

Om ervoor te zorgen dat het effect op de groei tot een minimum wordt beperkt, besloot het CHMP dan ook dat verbeterde en geharmoniseerde waarschuwingen, richtsnoeren inzake monitoring (frequentie van monitoring, meetmethode) en te nemen acties in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter moeten worden opgenomen. Daarnaast verzocht het CHMP om nieuwe onderzoeken naar de langetermijneffecten op de ontwikkeling. De vergunninghouders hebben dit toegezegd.

2.5 Leukemie

Recente bevindingen uit een patiëntcontroleonderzoek duiden op een potentieel verhoogd risico van lymfatische leukemie met methylfenidaat, dat verder onderzocht moest worden door de vergunninghouders. De vergunninghouders legden gegevens over die het standpunt bevestigden dat er geen preklinisch of klinisch bewijs is voor een significant carcinogeen risico met methylfenidaat. Weliswaar vertoont methylfenidaat mogelijk enige niet-genotoxische, carcinogene werking in de lever bij de muis, maar de beperkte analyses bij de mens duiden er niet op dat dit effect ook optreedt bij mensen die aan therapeutische doses worden blootgesteld.

Het onlangs gepubliceerde retrospectieve overzicht van patiëntcontroleonderzoeken van voorschrijfgegevens voor meer dan 35 000 patiënten duidde voor geen van de 18 gedefinieerde tumorlocaties op een matig of sterk verband tussen het gebruik van methylfenidaat en het risico van kanker bij kinderen. Dit enige onderzoek geeft een potentieel signaal af van een leukemierisico bij het gebruik van methylfenidaat, ondanks de beperkingen van de bevindingen, zoals besproken door de auteurs en de vergunninghouders. Een op dit moment lopend onderzoek naar de effecten op celdgroei en celdeling moet na afronding meer duidelijkheid geven. De vergunninghouders zullen de resultaten ter beoordeling overleggen zodra deze beschikbaar zijn. Het CHMP concludeerde dat de huidige initiatieven voor verdere beoordeling van een eventueel risico van carcinogeniciteit van methylfenidaat worden onderschreven.

2.6 Effecten van langdurige behandeling

Er werd enig preklinisch bewijs overgelegd voor een differentieel effect van acute vs. chronische behandeling met methylfenidaat op de expressie van genen die een rol spelen bij neuronale plasticiteit, een differentieel effect van blootstelling aan methylfenidaat bij jongeren vs. volwassenen op de expressie van centrale neurotransmitterreceptoren en een effect van behandeling in de adolescentie op de overleving van nieuwe hersencellen.

Afgezien van de kwestie van groei, zijn er geen afdoende klinische of farmaco-epidemiologische gegevens over de effecten van langdurige behandeling met methylfenidaat in de EU ten aanzien van cardiovasculaire, cerebrovasculaire of psychiatrische risico's, carcinogeniciteitsrisico's of andere langetermijnrisico's.

Er wordt algemeen erkend (zo blijkt uit het literatuuroverzicht) dat langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van methylfenidaat niet overtuigend en in goed opgezette en uitgevoerde onderzoeken zijn bewezen.

De vergunninghouders verplichtten zich de haalbaarheid van een langlopend onderzoek op de ontwikkeling van kinderen te onderzoeken en een onderzoeksprotocol aan te leveren, zoals verzocht door het CHMP.

2.7 Off-labelgebruik/misbruik/afwijkend gebruik

De aanzienlijke risico's van off-labelgebruik, misbruik en afwijkend gebruik werden vastgesteld aan de hand van de overgelegde gegevens. Cumulatieve overzichten lieten zien dat bij een groot deel van de geanalyseerde postmarketinggevallen sprake was van indicaties die los stonden van ADHD. Een aantal hiervan betrof aandoeningen waarbij tegen het gebruik van methylfenidaat werd gewaarschuwd of dit gebruik gecontra-indiceerd was.

Methylfenidaat is niet geïndiceerd voor toepassing bij patiënten die misschien wel enkele verschijnselen van ADHD vertonen, maar bij wie deze aandoening niet volgens de regels is gediagnosticeerd. Daarom is aanscherping van de productinformatie en het bieden van een leidraad voor correct gebruik aan artsen noodzakelijk. De vergunninghouders hebben toegezegd voorlichtingsmateriaal als leidraad voor artsen te zullen verspreiden. Daarnaast hebben de vergunninghouders toegezegd, door middel van onderzoeken naar geneesmiddelgebruik, in alle EU-lidstaten de mate van misbruik te onderzoeken, zoals verzocht door het CHMP.

2.8 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van methylfenidaat bevattende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding is door het CHMP beoordeeld en verder besproken in de Werkgroep Veiligheid (SWP) in december 2008. In het algemeen zijn er geen tekenen van teratogeniciteit bij dieren. De samenvatting van de productkenmerken is overeenkomstig gewijzigd.

3. Algehele bespreking van de veiligheid en conclusie

Deze wetenschappelijke beoordeling van methylfenidaat heeft de beschikbare veiligheidsgegevens van klinische onderzoeken, preklinische onderzoeken, spontane meldingen en vakliteratuur geëvalueerd.

Het voornaamste doel was beoordeling van het cardiovasculaire risico van het geneesmiddel voor kinderen, maar ook andere risico's werden beoordeeld, zoals het cerebrovasculaire risico, het effect op de groei en langdurige behandeling, het psychiatrische risico en een potentieel risico van leukemie.

Na de discussies binnen het CHMP werd bepaald dat er nog gegevens over langetermijngebruik noodzakelijk zijn ten aanzien van een potentieel effect van methylfenidaat op cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. Daarnaast zijn er meer gegevens noodzakelijk voor de beoordeling van de psychiatrische gevolgen en van het effect op de groei en ontwikkeling van kinderen. Het is dus

noodzakelijk dat deze informatie door aanscherping van de formulering in de productinformatie van de geneesmiddelen duidelijk is voor arts en publiek. Verder zijn er op dit moment klinische onderzoeken gaande naar de kwesties. De uiteindelijke verslagen zullen aan de regelgevende instanties worden overgelegd. Bovendien zegden de vergunninghouders toe het langetermijneffect op de ontwikkeling van kinderen te onderzoeken. Lopende onderzoeken naar geslachtsrijping zullen hierover ook nieuwe gegevens opleveren.

In termen van suïcidaliteit zegden de vergunninghouders toe gebruik te maken van de huidige kennis en een meta-analyse uit te voeren van de beschikbare resultaten van verschillende klinische onderzoeken.

Daarnaast moeten maatregelen worden getroffen om potentiële risico's voortdurend te signaleren en te evalueren, en zo de risico's zo klein mogelijk te maken. De vergunninghouders hebben dit toegezegd.

De conclusies van deze beoordeling waren aanleiding voor een voorstel van het CHMP voor aanscherping en harmonisatie van de productinformatie van de respectieve geneesmiddelen, met daarin opgenomen monitoring voor en na behandeling, bijwerking van de rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken inzake contra-indicaties en waarschuwingen, harmonisatie van de informatie over bijwerkingen, controle van de dosering en toepassing, en bijwerking van de informatie over toepassing bij zwangerschap en borstvoeding.

De voorgenomen bijwerking van de samenvatting van de productkenmerken werd weerspiegeld in de bijsluiter. De bijsluiter wordt getest op leesbaarheid voor de gebruiker en de resultaten worden voorgelegd aan de regelgevende instanties.

Daarnaast zal de harmonisatie van de indiening van de PSUR's en de risicobeheerplannen door de vergunninghouders ervoor zorgen dat de veiligheidsinformatie via de Werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) tegelijkertijd door de lidstaten wordt beoordeeld en dat de continuïteit van de harmonisatie wordt verzekerd.

4. Baten/risico

Rekening houdend met al deze onderdelen, concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding voor methylfenidaat bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van ADHD bij kinderen van 6 jaar en ouder als gunstig wordt beschouwd, en adviseerde het CHMP de handhaving van de handelsvergunning overeenkomstig de wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter (uiteengezet in bijlage III) voor de geneesmiddelen waarnaar in bijlage I wordt verwezen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het CHMP de door de Europese Commissie in gang gezette verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor geneesmiddelen met methylfenidaat heeft bestudeerd;
- het CHMP alle overgelegde beschikbare gegevens over de veiligheid van de methylfenidaat bevattende geneesmiddelen heeft beoordeeld;
- het CHMP de baten-risicoverhouding heeft bestudeerd van methylfenidaat bevattende geneesmiddelen bij de behandeling van ADHD bij kinderen van 6 jaar en ouder, en bij adolescenten in de EU; dit omvatte de beoordeling van de impact van de risico's van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en psychiatrische aandoeningen binnen de baten-risicoverhouding; het risico van carcinogeniciteit, effecten op de groei en effecten van langdurige behandeling werden ook beoordeeld;
- het CHMP concludeerde dat de productinformatie van alle methylfenidaat bevattende geneesmiddelen dezelfde veiligheidsinformatie moet bevatten en dan ook de harmonisatie adviseerde van de betreffende rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters; daarnaast moeten de risicobeheerplannen voor deze geneesmiddelen ook worden geharmoniseerd;

heeft het CHMP de handhaving aanbevolen van de handelsvergunningen voor de geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage I, waarvoor de wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

ANNEX III

AANPASSINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10 en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik noodzakelijk van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen.

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen gestoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd.

Het volgen van het juiste onderwijs is van essentieel belang, en psychosociale interventie is noodzakelijk. Daar waar alleen orthopedagogische maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulans voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Volgens de licentie-indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.

Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartfrequentie. Bij het afnemen van de uitgebreide anamnese moeten ook gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden genoteerd, net als comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen in heden en verleden, met plotseling cardiaal/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis. Voorafgaand aan de behandeling moet een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Doorlopende bewaking

De groei, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden bewaakt (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.
- De lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden;
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt.

Patiënten moeten worden bewaakt vanwege het risico van gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Dosistitratie

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart.

Mogelijk zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat-bevattende producten beschikbaar.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaat is [nationaal te implementeren].

[De registratiehouder moet zowel de dosisconversie (tussen preparaten onderling) als de dosistitratie stappen die relevant zijn voor het preparaat en de sterkte van hun eigen methylfenidaatproduct in elke samenvatting van de productkenmerken binnen de EU beschrijven]

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid van langdurige gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken

op immuniteit te controleren om de toestand van het kind te beoordelen (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

Met de behandeling moet worden gestopt als de symptomen na een juiste aanpassing van de dosis gedurende een periode van één maand niet verbeteren. Als paradoxale verergering van de symptomen of andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden gereduceerd of moet de behandeling worden gestaakt.

Volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Ouderen

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij oudere patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij kinderen jonger dan 6 jaar niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor methylfenidaathydrochloride of voor één van de hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathiën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd.

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid van langdurige gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. Patiënten die langdurig worden behandeld (dat wil zeggen langer dan 12 maanden) moeten in overeenstemming met de richtlijn in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen. De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, ontwenningverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling.

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van het kind te beoordelen (*bij voorkeur tijdens schoolvakanties*). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Gebruik door volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door ouderen

Methylfenidaat mag niet door oudere patiënten worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat mag niet door kinderen jonger dan 6 jaar worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling overlijden of ventriculaire aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek (bijvoorbeeld electrocardiogram en echocardiogram) worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitations, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met stimulantia moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en

adolescenten zijn niet bekend, maar gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie.

Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden bewaakt. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en en daarna minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd in een percentielgrafiek.

Het gebruik van methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, **tenzij hierover cardiaal advies is verkregen van de kinderarts (zie rubriek 4.3 'Contra-indicaties').**

Plotseling overlijden en reeds bestaande cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen

In relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij kinderen, waarvan sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulans.

Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

Mogelijk bestaat er een verband tussen misbruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel en plotseling overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Cerebrovasculaire stoornissen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Patiënten met extra risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) moeten nadat behandeling met methylfenidaat is gestart bij elk bezoek op neurologische tekenen en symptomen worden gecontroleerd.

Cerebrale vasculitis lijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op blootstelling aan methylfenidaat. Er zijn weinig aanwijzingen dat het mogelijk is patiënten met een verhoogd risico te identificeren en de initiële aanvang van de symptomen kan de eerste indicatie zijn van een onderliggend klinisch probleem. Een vroege diagnose, gebaseerd op een hoge *index of suspicion* kan het onmiddellijke onthouden van methylfenidaat en een vroege behandeling mogelijk maken. De diagnose moet daarom tijdens behandeling met methylfenidaat bij elke patiënt die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met cerebrale ischemie worden overwogen. Deze symptomen kunnen onder meer bestaan uit ernstige hoofdpijn, een doof gevoel, zwakte, paralyse en een stoornis van de coördinatie, het gezichtsvermogen, het spraakvermogen, het taalgebruik of het geheugen.

Behandeling met methylfenidaat is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale parese

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. In geval van psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt. Staken van de behandeling kan dan de aangewezen weg zijn.

Verergering van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van methylfenidaat de symptomen van de gedragsstoornis en de gedachtenstoornis verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling optredende psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij kinderen en adolescenten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Staken van de behandeling kan de aangewezen weg zijn.

Agressie of vijandig gedrag Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die beginnen met de behandeling met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op de verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen.

Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door een arts worden beoordeeld. Overwogen moet worden of sprake is van een verergering van een onderliggende psychische aandoening en of er een mogelijke causaal verband is met de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en staken van de behandeling met methylfenidaat moet worden overwogen.

Tics

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met de aanvang of verergering van motorische en verbale tics. Ook is melding gemaakt van verergering van het gilles-de-la-tourettesyndroom. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gilles-de-la-tourettesyndroom bij kinderen moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Angst, agitatie of spanning

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Klinische evaluatie van angst, agitatie of spanning moet voorafgaan aan het gebruik van methylfenidaat en patiënten moeten **regelmatig tijdens de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van deze symptomen.**

Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaan aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben voor een bipolaire stoornis; een dergelijke screening moet onder meer een gedetailleerde psychische voorgeschiedenis inhouden, inclusief een familiegeschiedenis voor wat betreft suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. **Een**

zorgvuldige controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie boven 'Psychische stoornissen' en rubriek 4.2). Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet de patiënt hierop worden gecontroleerd.

Groei

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen is een matig-ernstige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld.

De effecten van methylfenidaat op de uiteindelijke lengte en het uiteindelijke gewicht zijn momenteel nog onbekend en worden onderzocht.

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten die niet zoals mag worden verwacht groeien, langer worden of aankomen kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken.

Epileptische aanvallen

Methylfenidaat moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de convulsieve drempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, bij patiënten met eerdere afwijkingen op het EEG bij afwezigheid van epileptische aanvallen, en in zeldzame gevallen bij patiënten bij wie geen convulsies voorkomen in de voorgeschiedenis en bij wie zich geen EEG-afwijkingen voordoen. Als de frequentie van de epileptische aanvallen toeneemt, of als voor het eerst epileptische aanvallen optreden, moet het gebruik van methylfenidaat worden gestaakt.

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

Patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt vanwege het risico van gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Vanwege de kans op misbruik, verkeerd gebruik of gebruik voor ontspanning moet methylfenidaat met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met een drugs- of alcoholverslaving.

Chronisch misbruik van methylfenidaat kan leiden tot een duidelijke tolerantie en tot psychische afhankelijkheid, wat gepaard gaat met in ernst variërend abnormaal gedrag. Er kunnen duidelijke psychotische episodes optreden, met name als reactie op parenteraal misbruik.

Bij de beslissing over de behandeling van ADHD moet rekening worden gehouden met de leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren voor een alcohol/drugsmisbruikstoornis (zoals comorbide ODD (oppositional-defiant disorder) of een gedragsstoornis en een bipolaire stoornis) en met eerder of huidig alcohol/drugsmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel onstabiele patiënten, zoals patiënten met een verslaving aan drugs of alcohol in de voorgeschiedenis, omdat deze patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

Voor sommige patiënten met een verhoogd risico voor een alcohol/drugsmisbruikstoornis zijn methylfenidaat of andere stimulantia mogelijk niet geschikt en moet behandeling met andere middelen dan stimulantia worden overwogen.

Staken van de behandeling

Na het onderbreken van de behandeling is een zorgvuldig supervisie vereist, omdat de behandeling mogelijk een depressie en chronische overactiviteit heeft gemaskeerd. Bij sommige patiënten kan een langdurige follow-up noodzakelijk zijn.

Na staken van de behandeling als gevolg van misbruik is een zorgvuldige supervisie noodzakelijk omdat een ernstige depressie kan optreden.

Vermoeidheid

Methylfenidaat mag niet worden gebruikt voor preventie of behandeling van normale vermoeidheidsklachten.

Hulpstoffen: galactose/sucrose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucosegalactosemalabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Kiezen voor het methylfenidaatpreparaat

De keuze voor een methylfenidaat-bevattend preparaat moet door de behandelend specialist per patiënt worden gemaakt en is afhankelijk van de beoogde duur van het effect.

Geneesmiddelscreening

Bij laboratoriumtests op amfetaminen kan methylfenidaat een vals-positieve uitslag geven, met name bij een immunoassay-screenings-test.

Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie.

Hematologische effecten

De veiligheid van een langdurige behandeling met methylfenidaat is niet volledig bekend. In geval van leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere veranderingen, waaronder die veranderingen die een indicatie zijn voor ernstige nier- of leveraandoeningen, moet staken van de behandeling worden overwogen.

Kans op gastro-intestinale obstructie [daar waar nodig per land in te vullen]

Omdat de tablet {fantasiennaam} niet-verteerbaar is en in het maag-darmkanaal niet waarneembaar van vorm verandert, mag deze doorgaans niet worden toegediend aan patiënten waarvan bekend is dat zij een ernstige maag-darmvernauwing hebben (pathologisch of iatrogeen), en ook niet aan patiënten met dysfagie of aan patiënten die aanzienlijke problemen hebben met het doorslikken van tabletten. In zeldzame gevallen is melding gedaan van obstructieve symptomen bij patiënten met bekende stricturen die samenhangen met het innemen van geneesmiddelen van niet-verteerbare preparaten met verlengde afgifte.

Als gevolg van de verlengde afgifte van het tablet mag {fantasiennaam} uitsluitend worden gebruikt door patiënten die in staat zijn om een tablet in zijn geheel door te slikken. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat {fantasiennaam} met behulp van wat vloeistof in zijn geheel moet worden doorslikt. Op de tabletten mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampd. Het geneesmiddel is verpakt in een niet-absorbeerbare omhulsel dat zo is ontworpen dat het geneesmiddel met een gecontroleerde snelheid vrijkomt. Het omhulsel van de tablet wordt door het lichaam uitgescheiden. Patiënten hoeven zich dan ook niet ongerust te maken als zij af en toe in hun ontlasting iets zien dat op een tablet lijkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

Het is niet bekend hoe methylfenidaat de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van methylfenidaat met andere geneesmiddelen, met name met die met een smal therapeutisch venster.

Methylfenidaat wordt niet in klinisch relevante mate gemetaboliseerd door cytochroom P450.

Naar verwachting hebben inductoren of remmers van cytochroom P450 geen relevante invloed op de farmacokinetiek van methylfenidaat. Daar staat tegenover dat de d- en l-enantiomeren van methylfenidaat cytochroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet in relevante mate remmen.

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarinebevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers). Bij het starten of stoppen van de behandeling met methylfenidaat kan het noodzakelijk zijn om de dosering van deze reeds gebruikte geneesmiddelen aan te passen en om de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen te bepalen (of de stollingstijden bij gebruik van cumarine).

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

Methylfenidaat kan de werkzaamheid verminderen van geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gebruik van een ander geneesmiddel dat ook de bloeddruk kan verhogen (zie ook de rubrieken over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik).

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld (momenteel of binnen de voorgaande twee weken) met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve geneesmiddelen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te nuttigen.

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk optreedt. Als er een operatie is gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

Gebruik met centraal werkende alfa-2-agonisten (zoals clonidine)

Ernstige bijwerkingen, inclusief plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met clonidine. De veiligheid van gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

Gebruik met dopaminergica

Bij toediening van methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van dopaminerge geneesmiddelen, inclusief antipsychotica. Omdat een zeer belangrijke werking van methylfenidaat het

verhogen van de extracellulaire dopaminewaarden is, wordt methylfenidaat mogelijk geassocieerd met farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening van directe en indirecte dopamine-agonisten (inclusief DOPA en tricyclische antidepressiva) of van dopamine-antagonisten inclusief antipsychotica.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen.

In spontane verslagen van ziektegevallen is neonatale cardiorespiratoire toxiciteit, met name foetale tachycardie en ademnood, gemeld.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van methylfenidaat wordt tijdens de zwangerschap niet aanbevolen, tenzij de klinische afweging is gemaakt dat het uitstellen van de behandeling een groter risico voor de zwangerschap inhoudt.

Borstvoeding

Methylfenidaat is aangetroffen in de moedermelk van een vrouw die met methylfenidaat werd behandeld.

Er is een casusverslag van een kind dat een niet-gespecificeerde daling in het gewicht doormaakte tijdens de periode van blootstelling, maar weer herstelde en weer in gewicht toenam nadat de moeder de behandeling met methylfenidaat had gestaakt. Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Besloten moet worden of met het geven van borstvoeding of met de behandeling met methylfenidaat wordt gestopt/van de behandeling wordt afgezien, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen hij mogelijk gevaarlijke activiteiten moet vermijden, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In de tabel hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van {Fantasiennaam} en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van {fantasiennaam} en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

Schatting van frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend).

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoening en		naso-faryngitis				
Bloed- en lymfestelsel aandoening en					anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Stofwisselings- en voedingsstoornissen*		anorexia, verminderde eetlust, matig ernstige afname van de gewichtstoena				

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		me en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (sommolentie)	sedatie, tremor		convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methyلفenidaat hierbij is onduidelijk).	cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine
Psychische stoornissen*	slapeloosheid, nervositeit	anorexia, affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag	psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suïcidale ideatie*, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, toename van reeds bestaande tics of	manie*, desoriëntatie, libidostoorning	zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie	waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			van het gilles-de-la-tourettesyndroom*, hypervigilantie, slaapstoornis			
Oogaandoeningen			diplopie, wazig zien	problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis		
Hartaandoeningen*		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocardinfarct	supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen
Bloedvataandoeningen*		hypertensie			cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou, Raynaud-fenomeen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		hoesten, faryngolaryngeale pijn	dyspneu			
Maagdarmsstelselaandoeningen		buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten, braken, droge mond.	obstipatie			
Lever- en galaandoeningen			Hogere leverenzymwaarden		afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma	
Huid- en onderhuidaandoeningen		alopecia, pruritus, huidauitslag,	angioneurotisch oedeem, bulleuze	hyperhidrose, maculaire	erythema multiforme, exfoliatieve	

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
n		urticaria	aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	huiduitslag, erytheem	dermatitis, erythema fixatum	
Bot-, skeletspiers tessel- en bindweefsel aandoening en		artralgie	myalgie, spiertrekkingen		spierkrampen	
Nier- en urinewegaa ndoeningen			hematurie			
Voortplan- tingsstelsel- en borstaando eningen				gynaecoma stie		
Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoor nissen		pyrexie, groeiachtersta nd bij langdurig gebruik door kinderen*	pijn op de borst, vermoeidheid,		plotseling cardiaal overlijden	borstklachten, hyperpyrexie
Onderzoeke n		veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlie s*	hartgeruis, verhoogde leverenzymwaar de		verhoogde alkalische fosfatasewaar de in bloed, verhoogde bilirubinewaa rde in bloed, lagere trombocytent elling, abnormale telling witte bloedcellen	

**Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik'*

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methyلفenidaat uit XXXX.

Tekenen en symptomen

Een acute overdosis kan, voornamelijk als gevolg van overstimulatie van het centrale zenuwstelsel en het sympathische zenuwstelsel, resulteren in braken, agitatie, tremoren, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwarring, hallucinaties, delirium, zweten, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, hartkloppingen, cardiale aritmieën, hypertensie, mydriasis en droogheid van de slijmvliezen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar.

De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. Als de tekenen en symptomen niet te ernstig zijn en als de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden gelegeerd door het opwekken van braken of door maagspoeling. Voordat een maagspoeling wordt verricht, moeten de eventueel aanwezige agitatie en epileptische aanvallen onder controle zijn en moeten de luchtwegen worden beschermd. Andere maatregelen voor ontgiftiging van de maag zijn onder meer toediening van geactiveerde kool en een purgeermiddel. In geval van ernstige intoxicatie moet een zorgvuldig getitreerde dosis benzodiazepine worden gegeven voordat een maagspoeling wordt verricht.

Intensieve zorg moet beschikbaar zijn voor het handhaven van een adequate circulatie en respiratoire uitwisseling; externe koelprocedures kunnen nodig zijn voor behandeling van hyperpyrexie.

De werkzaamheid van peritoneale dialyse of extracorporale hemodialyse bij een overdosis methylfenidaat is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen werd alleen bij de mannetjes een hoger aantal maligne levertumoren waargenomen. De significantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Methylfenidaat had geen invloed op het reproductievermogen of de fertiliteit bij lage veelvouden van de klinische dosis.

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

Methylfenidaat wordt niet als teratogeen beschouwd bij ratten en konijnen. Foetale toxiciteit (dat wil zeggen overlijden van alle jongen) werd bij maternaal toxische doses bij ratten opgemerkt.

BIJSLUITER

...[]...

1. WAT IS METHYLFENIDAAT EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

...[]...

Methylfenidaat wordt gebruikt voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder, wanneer andere, niet-medicamenteuze maatregelen alleen onvoldoende zijn gebleken.

Methylfenidaat moet als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma worden gebruikt, in combinatie met andere vormen van behandeling. Een uitgebreid behandelprogramma omvat naast behandeling met geneesmiddelen vaak psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, en is gericht op de stabilisatie van kinderen met ADHD met een lange voorgeschiedenis van verschijnselen als een korte aandachtsboog, snel afgeleid zijn, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend elektro-encefalogram (eeg). Ook het leervermogen kan aangetast zijn, maar dat is niet altijd het geval. De diagnose mag niet uitsluitend op basis van de aanwezigheid van een of meer verschijnselen worden gesteld; voor een goede diagnose zijn medische en speciale psychologische, opvoedkundige en sociale middelen vereist.

Behandeling met methylfenidaat mag alleen worden ingesteld en toegepast onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.

Behandeling met methylfenidaat is niet voor alle kinderen met ADHD geschikt. De beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet worden genomen op basis van een zeer grondige beoordeling van de ernst en duur van de verschijnselen in relatie tot de leeftijd van het kind. De toepassing van methylfenidaat moet altijd plaatsvinden overeenkomstig de goedgekeurde indicatie en de richtlijnen voor voorschrijven / diagnosestelling.

...[]...

2. Wat u moet weten voordat u methylfenidaat inneemt **...[]...**

Neem methylfenidaat niet in als u of uw kind

- allergisch (overgevoelig) bent voor methylfenidaat of voor één van de andere bestanddelen van methylfenidaat;
- glaucoom (verhoogde druk in het oog) heeft;
- een feochromocytroom (een tumor van de bijnier) heeft;
- geneesmiddelen tegen depressie inneemt die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd, of de afgelopen 14 dagen MAO-remmers heeft gebruikt;
- schildklierproblemen heeft;
- anorexia nervosa of een anorectische stoornis heeft;
- lijdt aan depressie, stemmingsstoornissen, manie of gedachten aan zelfdoding heeft;
- lijdt aan psychotische verschijnselen of schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis;
- een diagnose of voorgeschiedenis heeft van ernstige episodische (type I) bipolaire (affectieve) stoornis;
- hartproblemen heeft, zoals een voorgeschiedenis van een hartinfarct, onregelmatige hartslag, pijn en een onaangenaam gevoel op de borst, hartfalen, hartziekte of aanzienlijke problemen met de structuur of de werking van het hart die bij de geboorte aanwezig waren;
- een zeer hoge bloeddruk of bloedvatvernauwing heeft, die kan leiden tot pijn in armen en benen;
- een aandoening van de bloedvaten in de hersenen (cerebrovasculaire aandoening) heeft gehad als een beroerte, een hersenaneurysma of vaatafwijkingen waaronder een vaatwandontsteking in de hersenen (cerebrale vasculitis).

Methylfenidaat is niet goedgekeurd voor toepassing bij volwassenen met ADHD.

Methylfenidaat mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij ouderen, aangezien de veiligheid en voordelen van toepassing bij deze leeftijdsgroepen niet zijn vastgesteld.

Wees extra voorzichtig met methylfenidaat en vertel het uw arts als u of uw kind

- is verteld deze tabletten langer dan 12 maanden te gebruiken (zie rubriek 3 hieronder, over langdurig gebruik);
- in de puberteit (tienerjaren) komt;
- op het punt staat te stoppen met het innemen van methylfenidaat omdat uw arts uw kind wil controleren op depressie;
- een hartziekte of een ander ernstig hartprobleem heeft;
- epileptische aanvallen (convulsies, epilepsie) heeft doorgemaakt of eeg's (elektro-encefalografische hersenscans) afwijkingen hebben vertoond;
- een hoge bloeddruk heeft;
- lever- of nierproblemen heeft;
- psychiatrische aandoeningen heeft;
- motorische of verbale tics heeft (lastig onder controle te houden, herhaalde trekkende bewegingen met een deel of delen van het lichaam of herhaaldelijk geluiden maken of woorden zeggen);
- dingen ziet, hoort of voelt die er niet zijn (hallucinaties);
- dingen denkt die niet waar zijn (wanen);
- ongewoon achterdochtig bent/is (paranoia);
- last heeft van stemmingswisselingen als gejaagde of impulsieve gedachten, gevolgd door prikkelbaarheid of emotioneel of sociaal teruggetrokken zijn;
- gedachten aan zelfdoding heeft of suïcidaal gedrag vertoont;
- zich terneergeslagen of schuldig voelt;
- zich onrustig, angstig of gespannen voelt;
- last heeft van voor het eerst optredend agressief of vijandig gedrag, of verergering hiervan.

Vertel vóór de behandeling aan de arts als een van de bovengenoemde

omstandigheden of verschijnselen op u of uw kind van toepassing is.

Controles die uw arts zal uitvoeren voor aanvang van de behandeling met methylfenidaat:

Om te kunnen bepalen of methylfenidaat het juiste geneesmiddel is voor u of uw kind, zal uw arts het volgende met u bespreken:

- eventuele geneesmiddelen die u of uw kind inneemt;
- eventuele andere medische aandoeningen (zoals hartaandoeningen) die u, uw kind of familieleden mogelijk hebben;
- of er sprake is van een familiale voorgeschiedenis van plotseling, onverklaard overlijden in de familie;
- hoe u of uw kind zich voelt, bijv. of u zich emotioneel voelt, vreemde gedachten heeft of als hier in het verleden sprake van is geweest;
- eventuele problemen met de geestelijke gezondheid/psychiatrische problemen/gedragsproblemen die u, uw kind of andere familieleden hebben of in het verleden hebben gehad. Uw arts zal met name bespreken of u of uw kind een risico van bipolaire (affectieve) stoornis heeft; dit houdt in dat hij/zij de psychiatrische voorgeschiedenis, waaronder een familiale voorgeschiedenis van zelfdoding, bipolaire stoornis en depressie doorneemt;
- lengte en gewicht, hartslagfrequentie en bloeddruk van u of uw kind meten en de resultaten noteren op een kaart;
- of er sprake is van een familiale voorgeschiedenis van tics.

Het is belangrijk dat u alle informatie verstrekt, zodat uw arts kan bepalen of methylfenidaat het juiste geneesmiddel is voor u of uw kind. Uw arts kan bepalen of er nog andere medische onderzoeken nodig zijn voordat u of uw kind dit geneesmiddel inneemt.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Als u of uw kind andere geneesmiddelen inneemt, kan methylfenidaat invloed hebben op hoe goed de andere geneesmiddelen werken of bijwerkingen veroorzaken. Als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen inneemt, raadpleeg dan de arts voor u methylfenidaat inneemt:

- niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (voor de behandeling van depressie);
- vasopressoren (geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen);
- geneesmiddelen voor verlaging van de bloeddruk, bijvoorbeeld clonidine, guanethidine, verapamil, propranolol, enz.;
- sommige middelen tegen hoest en verkoudheid met bestanddelen die de bloeddruk kunnen beïnvloeden; het is dus belangrijk dat u dit bespreekt met uw apotheker wanneer u zulke middelen koopt;
- geneesmiddelen tegen depressie, waaronder amitriptyline, imipramine en fluoxetine, paroxetine;
- geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica) (bijv. fenobarbital, fenytoïne, primidon, enz.);
- geneesmiddelen die het bloed verdunnen om het ontstaan van bloedstolsels te voorkomen (bloedverdunners, bijv. warfarine);
- dopaminerge geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen tegen psychosen (antipsychotica).

Als er een operatie gepland staat waarbij een gehalogeneerd anestheticum (een

bepaald type verdovingsmiddel) wordt gebruikt, mag u of uw kind op de dag van de ingreep methylfenidaat niet innemen, vanwege het risico van een plotselinge stijging van de bloeddruk tijdens de ingreep.

Drugtests

Dit geneesmiddel kan een positieve uitslag geven wanneer op middelengebruik wordt getest.

Bij twijfel over de vraag of u of uw kind een geneesmiddel uit de bovengenoemde lijst inneemt, raadpleeg dan uw arts of apotheker alvorens methylfenidaat in te nemen.

{Voor opname in de bijsluiter van toedieningsvormen van methylfenidaat met niet-gemodificeerde afgifte:}

"Inname van methylfenidaat met voedsel en drank

Inname van methylfenidaat met voedsel kan maagpijn, misselijkheid of braken verminderen."

Inname van methylfenidaat met alcohol

U of uw kind mag geen alcohol drinken zolang dit geneesmiddel wordt ingenomen, omdat alcohol de bijwerkingen hiervan kan verergeren. Bedenk dat sommige voedingsmiddelen en geneesmiddelen alcohol bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel voor inname van methylfenidaat aan uw arts of apotheker dat u of uw kind:

- seksueel actief is; uw arts zal het gebruik van anticonceptie met u bespreken;
- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent of dat (u denkt dat) uw kind zwanger is; uw arts beslist of u of uw dochter methylfenidaat moet gebruiken;
- borstvoeding geeft of van plan bent/is borstvoeding te geven; er is beperkte informatie die erop duidt dat methylfenidaat wordt uitgescheiden in moedermelk; daarom beslist uw arts of u of uw dochter borstvoeding mag geven tijdens het gebruik van methylfenidaat.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij inname van methylfenidaat kunnen zich duizeligheid, sufheid en problemen met het gezichtsvermogen voordoen. Als deze bijwerkingen optreden, kan het gevaarlijk zijn riskante activiteiten te verrichten, zoals besturen van voertuigen, bedienen van machines, fietsen of in bomen klimmen tot u er zeker van bent dat u of uw kind hier geen last van heeft.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van methylfenidaat

{Nationaal ten uitvoer te leggen, als passend}

...[]...

3. HOE WORDT methylfenidaat <INGENOMEN> <GEBRUIKT>

...[]...

Voor aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste elke zes maanden of bij elk bezoek zal uw arts verschillende onderzoeken uitvoeren om te controleren of methylfenidaat nog steeds veilig genoeg is en een positief effect heeft. Deze onderzoeken houden onder meer in:

- meting van de bloeddruk en hartslagfrequentie en het noteren van deze uitkomsten op een kaart, steeds wanneer de dosis wordt aangepast en vervolgens ten minste elke zes maanden of bij elk bezoek;
- bepaling van lengte, gewicht en eetlust en het noteren van deze uitkomsten op een kaart, steeds wanneer de dosis wordt aangepast en vervolgens ten minste elke zes maanden of bij elk bezoek;

- beoordeling van psychiatrische verschijnselen, steeds wanneer de dosis wordt aangepast en vervolgens ten minste elke zes maanden of bij elk bezoek.

Geleidelijke dosisverhoging

Bij aanvang van de behandeling met methylfenidaat is zorgvuldige dosisverhoging (dosistitratie) noodzakelijk. Dosistitratie moet beginnen met de laagst mogelijke dosis.

Volg bij het <innemen> <gebruik> van methylfenidaat nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw <arts> <of> <apotheker>. <De gebruikelijke dosering is...>

Als u of uw kind geen verbetering opmerkt met dit geneesmiddel, kan uw arts besluiten dat een andere behandeling nodig is. Zeg het de arts als er na één maand behandeling met methylfenidaat geen verbetering is opgetreden in de toestand van uw kind.

Langdurige behandeling

Behandeling met methylfenidaat hoeft niet voor onbepaalde tijd te worden voortgezet. Als methylfenidaat langer dan een jaar wordt ingenomen, moet uw arts eenmaal per jaar de behandeling met methylfenidaat voor korte tijd stopzetten, om te kijken of het geneesmiddel nog steeds nodig is. Het is mogelijk dat u of uw kind nog steeds een gunstig effect waarneemt wanneer methylfenidaat tijdelijk of blijvend wordt stopgezet. Deze stopzetting kan plaatsvinden tijdens een schoolvakantie.

Patiënten die langdurig worden behandeld (d.w.z. langer dan 12 maanden) moeten voortdurend zorgvuldig worden gecontroleerd, met name wat betreft de toestand van hart en bloedvaten, groei, eetlust, het voor het eerst optreden van psychiatrische verschijnselen of verergering hiervan.

Misbruik

Uw kind moet worden gecontroleerd op het risico van misbruik van methylfenidaat. Langdurig misbruik van methylfenidaat kan leiden tot een opvallende tolerantie, psychische afhankelijkheid, abnormaal gedrag en psychotische episoden. Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor u of uw kind. Het moet altijd worden voorgeschreven door een arts en mag dan ook niet aan anderen worden doorgegeven. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor uw kind het geneesmiddel heeft gekregen.

Wat u moet doen als u meer van methylfenidaat heeft <ingenomen> <gebruikt> dan u zou mogen

Raadpleeg onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van een nabijgelegen ziekenhuis als u of uw kind te veel tabletten heeft ingenomen en vertel hoeveel tabletten er zijn ingenomen.

Tekenen van een overdosis zijn onder meer: braken, onrust (agitatie), beven, verergering van ongecontroleerde bewegingen, spiertrekkingen, epileptische aanvallen (mogelijk gevolgd door coma), een extreem gelukkig gevoel, (ernstige) verwardheid, hallucinaties (zien, voelen of horen van dingen die niet echt zijn), zweten, 'flushing' (rood worden), hoofdpijn, hoge koorts, veranderingen in de hartslag (langzaam, snel of onregelmatig), hoge bloeddruk, verwijde pupillen en droge neus en mond.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten methylfenidaat <in te nemen> <te gebruiken>

<u of uw kind moet de volgende dosis op het geplande tijdstip innemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten <tablet> <dosis> <...> in te halen.>

Als u stopt met het <innemen> <gebruik> van methyلفenidaat

De toediening van de tabletten mag niet abrupt worden stopgezet. U moet nauwlettend het advies van uw arts opvolgen. Tijdens onthouding van het middel is zorgvuldig toezicht noodzakelijk, omdat dan depressie aan het licht kan komen, evenals langdurige (chronische) overactiviteit.

<Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw <arts> <of> <apotheker>.>

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan methyلفenidaat bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De kans dat een bijwerking optreedt is als volgt:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen)

Vaak (meer dan 1 op de 100 personen en minder dan 1 op de 10 personen)

Soms (meer dan 1 op de 1.000 personen en minder dan 1 op de 100 personen)

Zelden (meer dan 1 op de 10.000 personen en minder dan 1 op de 1.000 personen)

Zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10.000 personen)

Onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn nervositeit, slapeloosheid en hoofdpijn.

Sommige bijwerkingen zouden **ernstig** kunnen zijn. Als bij u sprake is van een van de onderstaande bijwerkingen of als u zich hier zorgen over maakt, **zeg dit dan tegen uw arts of apotheker:**

- ernstige veranderingen in stemming of persoonlijkheid
- manie
- psychotische stoornissen, inclusief zien, voelen of horen van dingen die er niet zijn (visuele, tactiele of auditieve hallucinaties) of wanen
- hartkloppingen, onverklaard flauwvallen, pijn op de borst, kortademigheid (dit kunnen soms tekenen van hartziekte zijn)
- verlamming of bewegingsstoornis en verminderd gezichtsvermogen, spraakproblemen (kunnen verschijnselen zijn van een vaatwandontsteking in de hersenen [cerebrale vasculitis]).

Effecten op groei en rijping

Bij langdurig gebruik kan methyلفenidaat bij sommige kinderen een verminderde groei (gewichtstoename en/of lengtegroei) veroorzaken. Uw arts zal daarom nauwlettend de lengte en het gewicht van u of uw kind in de gaten houden, en ook hoe goed u of uw kind eet. Als u of uw kind niet volgens verwachting groeit of aankomt, kan de behandeling met methyلفenidaat van u of uw kind voor korte tijd worden stopgezet.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: ontsteking van de neus-keelholte (nasofaryngitis)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: bloedarmoede, verlaagd aantal witte bloedcellen (leukopenie), verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), trombocytopenische purpura

Onbekend: vermindering van alle soorten cellen in het bloed (pancytopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, zwelling van het oor, blaarvormende aandoeningen, schilferende aandoeningen, galbulten, jeuk, huiduitslag en andere huidverschijnselen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: anorexie, verminderde eetlust, matig verminderde gewichtstoename en lengtegroei bij langdurige toepassing bij kinderen*

Psychische stoornissen*

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: verminderde eetlust, emotionele labiliteit, agressie*, onrust (agitatie)*, angstgevoelens*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag

Soms: psychotische stoornissen*, zien, voelen en horen van dingen die er niet zijn (auditieve, visuele en tactiele hallucinaties)*, woede, denken aan en fantaseren over zelfdoding (suïcidale ideatie)*, veranderde stemming, stemmingswisselingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, verergering van reeds bestaande tics of gilles-de-la-tourettesyndroom*, hyperaliertheid, slaapstoornis

Zelden: manie*, desoriëntatie, libidostoornis

Zeer zelden: poging tot zelfdoding (inclusief geslaagde zelfdoding)*, voorbijgaande depressieve stemming*, abnormale gedachten, lusteloosheid (apathie), repetitief gedrag, te sterk focussen

Onbekend: wanen*, gedachtestoornissen*, verwarde staat

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid, bewegingsstoornis (dyskinesie), psychomotorische hyperactiviteit, slaperigheid

Soms: afgenomen bewustzijn (sedatie), beven (tremor)

Zeer zelden: stuipen (convulsies), onregelmatige onwillekeurige (choreoathetotische) bewegingen, omkeerbare neurologische uitval (reversible ischaemic neurological deficit, RIND)

maligne neurolepticasyndroom (NMS; meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen kregen patiënten ook andere geneesmiddelen, zodat de rol van methylfenidaat onduidelijk is).

Onbekend: cerebrovasculaire stoornissen* (waaronder ontsteking van vaatwanden of slagaderwanden [cerebrale vasculitis of arteriitis], hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten, afsluiting van de hersenslagader [cerebrale occlusie]), grand-mal-convulsies*, migraine

Oogaandoeningen

Soms: dubbelzien (diplopie), wazig zien,

Zelden: moeite met scherpstellen, verwijding van de pupil (mydriase), gezichtsstoornis

Hartaandoeningen*

Vaak: hartritmestoornissen, verhoogde hartslag (tachycardie), hartkloppingen

Soms: pijn op de borst

Zelden: angina pectoris

Zeer zelden: hartstilstand, myocardinfarct

Onbekend: verhoogde hartslag die ontstaat boven de hartkamers (supraventriculaire tachycardie), verlaagde hartslag, voortijdige (ventriculaire) samentrekkingen van het hart ([ventriculaire] extrasystolen)

Bloedvataandoeningen*

Vaak: hypertensie

Soms:

Zeer zelden: ontsteking van de slagaderwand in de hersenen en/of afsluiting van de hersenslagader (cerebrale arteriitis of occlusie), koude handen en voeten, syndroom van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoesten, keelpijn

Soms: kortademigheid (dyspneu)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, diarree, misselijkheid, maagproblemen en braken – {voor opname in de bijsluiter van toedieningsvormen met niet-gemodificeerde afgifte :} "deze doen zich doorgaans voor in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door het middel met wat voedsel in te nemen", droge mond.
Soms: obstipatie (verstopping)

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoging van leverenzymen

Zeer zelden: abnormale werking van de lever, inclusief hepatisch coma

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: haaruitval (alopecia), jeuk (pruritus), huiduitslag, galbulten (urticaria)

Soms: angioneurotisch oedeem, blaarvormende aandoeningen, schilferende aandoeningen

Zelden: overmatig zweten (hyperhidrose), vlekkerige huiduitslag, roodverkleuring (erytheem)

Zeer zelden: erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum
(overgevoelighedsreactie van de huid op een gebruikt geneesmiddel)

Spier- en skeletstelsel-, bot- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: gewrichtspijn (artralgie)

Soms: spierpijn (myalgie), spiertrekkingen

Zeer zelden: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: bloed in de urine (hematurie)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: overmatige ontwikkeling van de borstklieren bij de man (gynaecomastie)

Algemene aandoeningen en reacties op de toedieningsplaats:

Vaak: koorts (pyrexie), groeivertraging bij langdurige toepassing bij kinderen*

Soms: pijn op de borst, vermoeidheid

Zeer zelden: plotselinge hartdood*

Onbekend: onaangenaam gevoel op de borst, zeer hoge koorts (hyperpyrexie)

Onderzoeken

Vaak: veranderingen in bloeddruk en hartslagfrequentie (doorgaans een toename)*, gewichtsverlies*

Soms: hartgeruis*, verhoging leverenzymen

Zeer zelden: verhoging van alkalische fosfatase in bloed, verhoogd bloedbilirubine, verminderd aantal bloedplaatjes, abnormaal aantal witte bloedcellen

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

...[]...

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, waar van toepassing gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

Productinformatie

Bijsluiter

De vergunninghouders moeten de betreffende formulering van de bijsluiter harmoniseren door hierin de in de samenvatting van de productkenmerken voorgestelde veranderingen te verwerken. De door het CHMP goedgekeurde formulering voor de bijsluiter moet worden gewijzigd om de leesbaarheid voor de patiënt te verbeteren en deze wordt vervolgens door gebruikers getest.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Onderzoek opgezet voor:

- 1) beoordeling van de relatie tussen het gebruik van geneesmiddelen voor ADHD en het risico van ernstige cardiovasculaire ziekte bij kinderen en jongeren van 2 tot 24 jaar,
- 2) beoordeling van de relatie tussen het gebruik van geneesmiddelen voor ADHD en het risico van ernstige cardiovasculaire ziekte bij volwassenen van 25 tot 64 jaar en
- 3) uitvoering van aanvullende analyses die van belang zijn voor degenen die beslissingen nemen, zoals artsen, verzekeringsprogramma's van overheidswege en ouders/patiënten.

De vergunninghouders zullen het eindverslag van het onderzoek, na publicatie, evalueren en zullen de bevindingen in het kern-RMP (risicomanagementplan) en, waar van toepassing, de kern-SPC/bijsluiter verwerken.

Carcinogeniciteit

Onderzoek CRIT124D2201 *“Een open-label, met behandeling van gedrag gecontroleerde beoordeling van de effecten van methylfenidaat met verlengde afgifte (Ritalin LA) op de frequentie van cytogenetische afwijkingen bij kinderen van 6 tot 12 jaar met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit”*. De bevindingen van dit onderzoek moeten in het kern-RMP, en waar van toepassing de kern-SPC/bijsluiter, worden verwerkt.

Onderzoek NCT 00341029 *“Meting van cytogenetische eindpunten in lymfocyten van kinderen die zijn gediagnosticeerd met aandachtstekort/hyperactiviteitstoornis (ADHD) en behandeld met methylfenidaat of Adderall”*, uitgevoerd door het Amerikaanse National Institute of Environmental Health Sciences in samenwerking met de FDA. De vergunninghouders zullen het eindverslag van het onderzoek, na publicatie, evalueren en zullen de bevindingen in het RMP en, waar van toepassing, de SPC/bijsluiter verwerken.

Groei, ontwikkeling en geslachtsrijping

MTA-onderzoek *“Effecten van stimulerende medicatie op de groei in de MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD)”*, follow-up door de MTA Cooperative Group. De vergunninghouders zullen het eindverslag van het onderzoek, na publicatie, evalueren en zullen de bevindingen in het RMP en, waar van toepassing, de SPC/bijsluiter verwerken.

Onderzoek naar geslachtsrijping: een twee jaar durend, langetermijn, open-label, prospectief, door de onderzoeker geïnitieerd onderzoek in de VS bij 150 adolescenten (12 tot 17 jaar) met ADHD, om vast te stellen of behandeling met methylfenidaat roken binnen deze populatie voorkómt. Hoewel het

onderzoek zich richt op de preventie van roken, wordt tijdens de twee jaar durende follow-up elke 6 maanden een Tanner-stadiëring uitgevoerd en wordt van elke proefpersoon de ontwikkeling in de puberteit gevolgd om aan te tonen of methylfenidaat effect heeft op de groei en ontwikkeling van adolescenten vergeleken met de normen voor de populatie. De vergunninghouders zullen het eindverslag van het onderzoek, na publicatie, beschikbaar stellen en zullen de bevindingen in het RMP en, waar van toepassing, de SPC/bijsluiter verwerken.

Psychiatrische effecten

De vergunninghouders zullen de haalbaarheid onderzoeken van een meta-analyse van het risico van suïcidaliteit gerelateerd aan het gebruik van methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD op basis van de gegevens uit klinische onderzoeken naar methylfenidaat die op dit moment voor de vergunninghouders beschikbaar zijn.

Als de analyse op basis van de op dit moment beschikbare gegevens haalbaar wordt geacht, zullen de vergunninghouders de hulpbronnen beschikbaar stellen ter ondersteuning van de analyse en de bevindingen in het risicomanagementplan verwerken.

Effecten van langdurig gebruik

De vergunninghouders hebben toegezegd een gedetailleerde beoordeling van de haalbaarheid aan te leveren van een wetenschappelijk valide, goed opgezet en voldoende gepowerd langetermijnonderzoek naar de veiligheid voor het onderzoeken van specifieke eindpunten voor de volgende uitkomsten:

- i) ongewenste cognitieve gevolgen
- ii) ongewenste psychiatrische gevolgen (bijv. stemmingsstoornissen, vijandigheid en psychotische stoornissen).

De vergunninghouders zullen overwegen voornamelijk uit de EU afkomstige gegevens op te nemen en de beoordeling van de haalbaarheid zal ook vermelden welke niet uit de EU afkomstige gegevensbronnen als alternatief kunnen worden gebruikt. Als uit de beoordeling van de haalbaarheid blijkt dat een wetenschappelijk valide, goed opgezet en voldoende gepowerd onderzoek haalbaar is, zeggen de vergunninghouders toe een gedetailleerd protocol te leveren. De voorgenomen follow-upduur van ten minste vijf jaar voor individuele proefpersonen wordt overwogen. Binnen de vijf jaar durende follow-up wordt bijzondere nadruk gelegd op de beoordeling van de effecten van een cumulatieve blootstelling van ten minste 18 maanden. Aangezien dit een niet-interventioneel onderzoek is, hebben de vergunninghouders geen controle over de werkelijke voorschrijfp praktijk. De voorgenomen leeftijd voor rekrutering zal zo laag mogelijk zijn, overeenkomstig de leeftijdsbeperkingen in de voorschrijfinformatie (d.w.z. kinderen van 6 jaar of ouder). De voorkeur voor de opzet gaat uit naar een prospectief cohortonderzoek. De vergunninghouders gaan akkoord met de beoordeling van geschikte vergelijkingsgroepen.

Onderzoeken naar geneesmiddelgebruik, inclusief de beoordeling van off-labelgebruik/misbruik

De vergunninghouders zeggen toe de komende vijf jaar in alle lidstaten waar methylfenidaat wordt gebruikt, op basis van een jaarlijks overzicht alle beschikbare retrospectieve gegevens te overleggen, om een beoordeling van de veranderingen in het gebruik in de loop van de tijd mogelijk te maken. Waar mogelijk worden graadmeters voor het gebruik toegepast, waaronder variabelen als informatie over de totale gebruikte hoeveelheid, patiëntleeftijd, geslacht, indicatiedosis, gebruiksduur, continuïteit van de behandeling, comorbiditeiten, comedatie, gegevens over patronen in het gebruik, artsspecialisatie. Deze inzet wordt na vijf jaar beoordeeld.

In de lidstaten die zijn aangesloten op de IMS-databank, zullen de vergunninghouders ook het off-labelgebruik van methylfenidaat beoordelen. De vergunninghouders zullen ook alternatieve methoden

in overweging nemen voor een zo compleet mogelijk overzicht van het gebruik (waar mogelijk) en het off-labelgebruik in de lidstaten die op dit moment niet zijn aangesloten op multinationale (EU-brede) databanken als IMS.

Voorlichtingsinstrumenten

De vergunninghouders zullen volledig geharmoniseerde instrumenten voor risicominimalisering aanleveren die alle belangrijke informatie bevatten uit de rubriek Klinische gegevens in de kern-SPC:

- Voorschrijfrichtlijn voor artsen
- Checklists voor handelingen voorafgaand aan het voorschrijven en voor voortdurende monitoring voor artsen en, indien mogelijk, verzorgers.

Periodieke veiligheidsupdates (PSUR's)

De vergunninghouders zullen het indieningschema voor PSUR's voor methyلفenidaat bevattende geneesmiddelen harmoniseren en de komende drie jaar eens per jaar PSUR's indienen voor hun respectieve geneesmiddelen, waarna de indieningsfrequentie wordt beoordeeld. De synchronisatie voor indiening van PSUR's zal een gemeenschappelijke beoordeling en een geharmoniseerde respons door de nationale bevoegde instanties op bijwerkingen van de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter en risicomanagementplan bevorderen.

Risicomanagementplannen

De vergunninghouders moeten in de kernveiligheidsspecificatie de uiteindelijke kerntabel van geïdentificeerde en potentiële risico's opnemen, zoals verzocht door het CHMP.

De vergunninghouders moeten in het risicomanagementplan voortdurend recentelijk geïdentificeerde en potentiële risico's, of nieuwe/belangrijke informatie over bestaande geïdentificeerde of potentiële risico's beoordelen.