

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DO REQUERENTE TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

**Autorizações de Introdução no Mercado para medicamentos que contêm METILFENIDATO**

<b>Estado-Membro (EU/EEE)</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
AT - Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Cápsula dura de libertação modificada	Via oral
AT - Áustria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Cápsula dura de libertação modificada	Via oral
AT - Áustria	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Cápsula dura de libertação modificada	Via oral
AT - Áustria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Cápsula dura de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Cápsula dura de libertação prolongada	Via oral
AT - Áustria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura de libertação prolongada	Via oral

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Comprimido	Via oral
PT - Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Comprimido	Via oral
RO Roménia	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Comprimidos revestidos de libertação prolongada	
RO Roménia	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Comprimidos revestidos de libertação prolongada	
RO Roménia	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Comprimidos revestidos de libertação prolongada	Oral
SE – Suécia	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	Comprimido de libertação prolongada	Oral
SE – Suécia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Cápsulas duras de libertação modificada	Oral
SE – Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – comprimido 20, 30, 40 mg – cápsula dura de libertação modificada	Oral

SE – Suécia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	Comprimido	Oral
SE – Suécia	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – comprimido 10, 20, 30, 40 – cápsula dura de liberação prolongada	Oral
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA	VIA ORAL

UK – Reino Unido	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18MG	COMPRIMIDO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36MG	COMPRIMIDO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54MG	COMPRIMIDO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27MG	COMPRIMIDO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL

UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40MG	CÁPSULA DURA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	VIA ORAL
UK – Reino Unido	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	5MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	10MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL
UK – Reino Unido	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	20MG	COMPRIMIDO	VIA ORAL

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

IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Comprimido	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Cápsula dura de libertação modificada	Oral
DE - Alemanha	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Comprimido	Oral
DE - Alemanha	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Comprimido	Oral
DE - Alemanha	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimido	Oral
DE - Alemanha	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Comprimido	Oral
DE -	Medice	Medikid 10mg	11.56 mg	Comprimido	Oral

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

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

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

DE - Alemanha	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Cápsula dura de libertação prolongada	Oral
DE - Alemanha	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Cápsula dura de libertação prolongada	Oral
EL - Grécia	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	COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA	ORAL
EL - Grécia	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	COMPRIMIDOS	ORAL
EL - Grécia	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Cápsulas duras de libertação modificada	ORAL
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Comprimido 30	Oral
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimido de libertação prolongada 30	Oral
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimido de libertação prolongada 100	Oral
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10mg	comprimido	Oral

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

Baixos	; 4822 NK BREDA/NL			modificada	
NL – Países Baixos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	cápsulas de liberação modificada	Oral
NL – Países Baixos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	comprimidos de liberação prolongada	Oral
NL – Países Baixos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	comprimidos de liberação prolongada	Oral
NL – Países Baixos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	comprimidos de liberação prolongada	Oral

NL – Países Baixos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	comprimidos de libertação prolongada	Oral
NL – Países Baixos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	comprimidos	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	cápsulas de libertação modificada	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	cápsulas de libertação modificada	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	cápsulas de libertação modificada	Oral
NL – Países Baixos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	cápsulas de libertação modificada	Oral

NO Noruega	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	comprimido de libertação prolongada	Oral
NO Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	comprimido	Oral
NO Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	comprimido	Oral
NO - Noruega	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	comprimido	Oral
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	cápsula dura de libertação modificada	Oral
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - comprimido) (20 mg, 30 mg, 40 mg - cápsula dura de libertação modificada)	Oral
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	comprimido de libertação prolongada	Oral
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	comprimido	Oral

PL - Polónia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	comprimido de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	comprimido de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	comprimido de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	comprimido	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	comprimido	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	comprimido	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	cápsula de libertação prolongada	Via oral

PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	cápsula de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	cápsula de libertação prolongada	Via oral
PL - Polónia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	cápsula de libertação prolongada	Via oral
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Comprimidos	Oral
LU Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU Luxemburgo	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	comprimidos	Oral

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	comprimidos	Oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Comprimidos	Oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Cápsulas	Oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Cápsulas	Oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Cápsulas	Oral
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Cápsulas	Oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral

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

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS  
APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### 1. Introdução

Em 22 de Junho de 2007, a Comissão Europeia submeteu um procedimento de consulta ao CHMP, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente a todos os medicamentos que contêm metilfenidato. A Comissão Europeia considerou que algumas questões de segurança deviam ser avaliadas, incluindo questões relacionadas com doenças cardiovasculares e vasculares cerebrais, potencialmente associadas ao tratamento com metilfenidato.

O metilfenidato encontra-se disponível na Europa desde há décadas para o tratamento da perturbação de hiperactividade e deficiência de atenção (ADHD) em crianças com idade igual ou superior a 6 anos. Trata-se de um medicamento semelhante às anfetaminas, com estatuto de substância controlada, o qual impõe restrições relativamente à sua prescrição e manuseamento.

O metilfenidato está indicado no âmbito de um programa de tratamento abrangente para a ADHD em crianças com idade superior a 6 anos, nas quais as medidas terapêuticas por si só se tenham revelado insuficientes. O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de um especialista em distúrbios do comportamento infantil. O tratamento com o medicamento é habitualmente interrompido durante ou depois da puberdade.

A ADHD é definida por sinais “centrais” de deficiência de atenção, hiperactividade e impulsividade. A ADHD está frequentemente associada a outras perturbações (co-mórbidas), tais como perturbações de oposição e desafio, perturbações de conduta, perturbações de aprendizagem, ansiedade, depressão, tiques e síndrome de Tourette. Apesar de os critérios de diagnóstico da ADHD excluírem crianças com perturbações do desenvolvimento, tais como síndrome de Asperger, alguns médicos afirmam que estas doenças podem coexistir.

As crianças com ADHD grave podem desenvolver níveis baixos de auto-estima, assim como problemas emocionais e sociais. A ADHD pode também causar prejuízos graves a nível da educação da criança. Em algumas destas crianças, o tratamento com metilfenidato, em conjunto com outras formas de tratamento não medicinal, pode reduzir os sintomas de hiperactividade e melhorar a qualidade de vida. Os sinais de ADHD podem prolongar-se durante a adolescência e a idade adulta, podendo estar associados a problemas emocionais e sociais continuados, desemprego, criminalidade e abuso de substâncias.

### 2. Síntese sobre a segurança

O estatuto regulamentar dos vários medicamentos que contêm metilfenidato é heterogéneo a nível dos diferentes Estados-Membros (EM) da UE. A heterogeneidade existe tanto no que respeita à disponibilidade dos vários medicamentos nos diferentes EM, como também em relação às informações sobre o medicamento referentes a produtos distintos.

A avaliação de segurança deste procedimento centra-se principalmente nas seguintes questões potencialmente associadas ao tratamento com metilfenidato: riscos cardiovasculares, riscos vasculares cerebrais, distúrbios psiquiátricos, potencial carcinogénico, efeito sobre o crescimento e efeitos do tratamento de longo prazo. Estas questões são discutidas individualmente nas secções que se seguem.

A informação sobre o medicamento (IM) da maioria dos produtos contém elementos-chave no que respeita às questões de segurança acima referidas, relativas ao metilfenidato. No entanto, a harmonização dos medicamentos é considerada um dos principais âmbitos do presente procedimento, para assegurar o mesmo nível de protecção da saúde em todos os Estados-Membros nos quais os medicamentos que contêm metilfenidato se encontram autorizados.

## **2.1 Risco cardiovascular**

### *2.1.a Dados de ensaios clínicos*

Na generalidade, os dados relacionados com os riscos cardiovasculares com origem em todos os ensaios clínicos sobre os medicamentos que contêm metilfenidato demonstraram que a hipertensão, o aumento da frequência cardíaca ou as arritmias (principalmente taquicardia) e o prolongamento do intervalo QT foram os principais eventos cardiovasculares comunicados. A análise dos dados fornecidos pelos titulares das AIM demonstrou um efeito fortemente variável do metilfenidato sobre a tensão arterial e a frequência cardíaca. Nos casos em que foram disponibilizadas análises da história clínica ou medicação concomitante, estas não proporcionaram uma evidência conclusiva relativamente aos factores de risco que possam levar a uma previsão de efeitos cardiovasculares do metilfenidato. O metilfenidato tem um efeito bem documentado sobre a tensão arterial e a frequência cardíaca (ritmo cardíaco acelerado, aumento da tensão arterial e taquicardia são eventos adversos reconhecidos do metilfenidato e encontram-se referidos na informação sobre o medicamento).

Apesar de os dados fornecidos sugerirem que, na maioria dos doentes, estes efeitos são reversíveis quando a medicação é interrompida, não existem dados fiáveis no que respeita à extensão do efeito do metilfenidato sobre a pressão sanguínea e a frequência cardíaca, bem como no que respeita aos efeitos a longo prazo ou às consequências clínicas desses efeitos a nível do sistema cardiovascular.

### *2.1.b Dados de comunicações espontâneas*

Durante o procedimento, foi solicitado aos titulares das AIM que submetessem dados de comunicações espontâneas. Os dados submetidos relativos ao risco de perturbações cardiovasculares abrangeram diversos períodos de comunicação. Apesar de a maioria das comunicações se referir a crianças e adolescentes, verificou-se um número mais elevado de comunicações relativas a adultos do que seria de esperar (nos casos em que a idade foi referida), a nível de todos os termos-chave referentes a eventos adversos.

Em geral, os eventos cardiovasculares comunicados foram principalmente arritmias cardíacas (incluindo taquicardia), hipertensão, paragens cardíacas, isquemia, prolongamento do intervalo QT, com algumas comunicações de morte súbita. Nos casos em que a indicação foi comunicada, tratava-se com maior frequência de ADHD. No entanto, verificou-se também uma proporção significativa de comunicações relativas a outras indicações.

Os dados submetidos não permitiram detectar um padrão consistente a nível da dosagem ou do tempo até à manifestação.

Foi detectado um claro sinal de alerta referente ao fenómeno de Raynaud e o parecer do CHMP é de que existem evidências suficientes, a partir dos dados revistos, para suspeitar de uma relação causal entre a utilização de metilfenidato e estas reacções. Por conseguinte, solicitou-se a todos os titulares das AIM que incluam o fenómeno de Raynaud nas informações sobre o medicamento (IM) relativas a todos os medicamentos que contêm metilfenidato.

### *2.1.c Dados pré-clínicos*

Os dados pré-clínicos submetidos sobre o risco de perturbações cardiovasculares sugerem que o metilfenidato não tem um efeito sobre a rápida activação dos canais rectificadores de entrada de potássio (os quais desempenham um papel na excitabilidade neuronal e na frequência cardíaca), nem sobre a duração do potencial de acção. No entanto, um efeito simpaticomimético sobre o sistema cardiovascular foi considerado plausível. Além disso, existe alguma evidência pré-clínica de um efeito directo do metilfenidato sobre a estrutura do tecido cardíaco. As revisões da literatura publicada e dados epidemiológicos chegaram à mesma conclusão.

### 2.1.d Cianose

Não se observaram evidências a partir dos dados pré-clínicos ou de ensaios clínicos relativamente a um risco aumentado de cianose com o metilfenidato. As comunicações pós-comercialização incluíram casos de cianose central, periférica e não especificada. A informação sobre o medicamento da maioria dos medicamentos que contêm metilfenidato disponíveis na UE incluem advertências relativas à sua utilização em doentes com distúrbios cardíacos subjacentes e indicam muitos dos distúrbios comunicados com cianose como possíveis RAM na secção 4.8. O frio nas extremidades e o fenómeno de Raynaud são também referidos como reacções possíveis na secção 4.8 de alguns dos RCM referentes ao metilfenidato. Foi solicitado aos titulares das AIM que referissem estes termos na IM dos medicamentos em que esta informação está em falta. Os titulares das AIM devem monitorizar de perto as comunicações de cianose em futuros RPS, e inclui-las como termos para um acompanhamento específico.

Em conclusão, relativamente aos riscos cardiovasculares, é aceite que existe um risco potencial. Por essa razão, o CHMP solicitou que a Informação sobre o Medicamento fosse reforçada com conselhos sobre a avaliação dos doentes em fase anterior ao tratamento e triagem e monitorização contínuas durante o tratamento com estes medicamentos (*vide* Anexo III). Além do mais, o CHMP solicitou também que, no futuro, se implemente uma abordagem consistente e estruturada para a avaliação da informação de segurança nos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) e nos Planos de Gestão do Risco. Além disso, os resultados de estudos em curso que se centram nesta questão serão submetidos para avaliação, logo que disponíveis, tal como solicitado pelo CHMP (*vide* Anexo IV).

### 2.2 Risco vascular cerebral

Não foram comunicadas evidências a partir de estudos pré-clínicos relativamente a este risco.

A maioria dos eventos vasculares cerebrais dos ensaios clínicos consistiu em enxaquecas, com uma taxa de incidência superior no grupo tratado com metilfenidato, em comparação com o grupo de placebo. Nos ensaios clínicos que contaram com a participação de crianças, não foram comunicados eventos relacionados com outras perturbações vasculares cerebrais.

A revisão, pelos titulares das AIM, de dados de comunicações espontâneas pós-comercialização determinou que os eventos vasculares cerebrais comunicados espontaneamente consistiam principalmente nos termos: acidente vascular cerebral, AVC, enfarte cerebral e isquemia cerebral, bem como algumas comunicações de outros eventos. Verificou-se a existência de casos inequívocos sem história subjacente de distúrbios vasculares cerebrais, de comunicação de enfarte cerebral e oclusão de artéria cerebral; oclusão cerebral direita e evento isquémico cerebral. Os dados submetidos sugeriram que os eventos ocorreram no âmbito das doses recomendadas.

Por fim, tal como solicitado pelo CHMP, as secções relevantes da Informação sobre o Medicamento são alteradas de forma a harmonizar a informação de segurança sobre o risco vascular cerebral. O CHMP solicitou igualmente que, no futuro, se implemente uma abordagem consistente e estruturada para a avaliação da informação de segurança nos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) e nos Planos de Gestão do Risco. Além disso, os resultados de estudos em curso que incidem sobre esta questão serão submetidos para avaliação, logo que disponíveis, tal como solicitado pelo CHMP (*vide* Anexo IV).

### 2.3 Risco psiquiátrico

Os eventos psiquiátricos adversos de particular interesse relacionados com o metilfenidato, comunicados nos ensaios clínicos incluíram agressividade, comportamento agressivo, psicose, mania, irritabilidade e ideação suicida. Quando fornecida, a informação sobre a interrupção do tratamento (*dechallenge*) sugeriu que o metilfenidato pode ser causador do desenvolvimento de perturbações psiquiátricas graves.

Os eventos adversos de interesse mais frequentes, comunicados espontaneamente, foram comportamento anormal, raciocínio anormal, irritação, hostilidade, agressividade, agitação, tiques,

irritabilidade, ansiedade, choro, depressão, sonolência, agravamento da ADHD, hiperactividade psicomotora, perturbação emocional, irritação, nervosismo, perturbação psicótica, labilidade emocional, pensamentos mórbidos, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação/alteração da personalidade, agitação, estado de confusão, alucinações, letargia, paranóia e ideação suicida.

A revisão dos dados pré-clínicos das respostas demonstra que o metilfenidato causa alterações do comportamento em modelos animais, principalmente sob a forma de hiperactividade e comportamentos estereotipados.

A literatura sugere igualmente que o metilfenidato pode exacerbar perturbações psiquiátricas em doentes com ADHD. Foi igualmente notada a dificuldade em determinar os efeitos do metilfenidato, na maioria dos estudos, devido à co-morbilidade entre a ADHD e as perturbações psiquiátricas.

Uma revisão de todos os dados disponíveis concluiu que os termos mais específicos “concentração excessiva” e “comportamentos repetitivos” reflectem os efeitos observados do metilfenidato, devendo ser adicionados como efeitos adversos possíveis à Informação sobre o Medicamento. Além disso, os resultados do estudo em curso sobre ideação suicida serão submetidos logo que disponíveis, tendo os titulares das AIM assumido o compromisso de investigar resultados a nível psiquiátrico num futuro estudo de longo prazo.

#### **2.4 Efeitos sobre o crescimento**

Existiam algumas evidências a partir de estudos pré-clínicos que demonstravam um efeito do metilfenidato sobre alguns parâmetros de crescimento, maturação sexual e hormonas relacionadas, bem como toxicidade para o desenvolvimento. No entanto, estas conclusões não eram consistentes em todos os estudos revistos.

Os estudos clínicos terminados apresentaram um conjunto de conclusões sobre os efeitos do metilfenidato sobre o crescimento e a maturação sexual. A literatura inclui dados contraditórios no que respeita aos efeitos do metilfenidato sobre o crescimento e a maturação sexual. Os estudos em curso sobre o crescimento e a maturação sexual deverão proporcionar dados válidos sobre esses riscos potenciais.

Em geral, pode concluir-se que o mecanismo causal exacto dos efeitos do metilfenidato sobre o crescimento continua incerto. A Informação sobre o Medicamento relativa a todos os medicamentos que contêm metilfenidato inclui advertências relacionadas com este ponto, na secção 4.4 do RCM. O texto diferia entre os titulares das AIM, mas a recomendação da avaliação em relação aos valores iniciais e da monitorização do crescimento era comum a quase todos os medicamentos.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que, para assegurar que qualquer efeito sobre o crescimento seja minimizado, devem ser incluídas no RCM e no FI acções a tomar, orientações sobre a monitorização (frequência da monitorização, método de medição) e advertências melhoradas e harmonizadas. O CHMP solicitou igualmente a realização de novos estudos sobre os efeitos a longo prazo a nível do desenvolvimento. Os titulares das AIM assumiram este compromisso.

#### **2.5 Leucemia**

Resultados recentes de um estudo de caso-controlo indicaram que existe o potencial de um risco aumentado de leucemia linfocítica com o metilfenidato, o qual deve ser avaliado pelos titulares das AIM. Os titulares das AIM submeteram dados que fundamentam a sua posição de que não existem evidências pré-clínicas, nem clínicas de um risco carcinogénico significativo associado ao metilfenidato. O metilfenidato poderá ter alguma acção carcinogénica não genotóxica no fígado de ratos. No entanto, as análises limitadas em seres humanos não são sugestivas de que esta actividade seja reproduzida em seres humanos expostos a doses terapêuticas.

A revisão retrospectiva de tipo caso-controlo recentemente publicada, relativa aos registos de prescrição de mais de 35 000 doentes, não indicou uma associação moderada ou forte entre a utilização de metilfenidato e o risco de cancro em crianças, em nenhuma das 18 localizações definidas

para o cancro. Este estudo isolado revela um sinal potencial de risco de leucemia associado à utilização de metilfenidato, apesar das limitações das conclusões, tal como foi referido pelos autores e pelos titulares das AIM. Um estudo citogenético em curso poderá fornecer respostas quando estiver terminado. Os titulares das AIM irão submeter os resultados para avaliação, logo que estes se encontrem disponíveis. O CHMP concluiu que as iniciativas actuais para prosseguir a avaliação do eventual risco carcinogénico associado ao metilfenidato são sancionadas.

## **2.6 Efeitos do tratamento a longo prazo**

Foram submetidas algumas evidências pré-clínicas que sugerem um efeito diferencial entre o tratamento agudo *vs.* crónico com metilfenidato, a nível da expressão dos genes envolvidos na plasticidade neuronal, um efeito diferencial da exposição ao metilfenidato em jovens *vs.* adultos, a nível da expressão dos receptores de neurotransmissores centrais e um efeito do tratamento, durante a adolescência, a nível da sobrevivência de células cerebrais novas.

Para além da questão do crescimento, verifica-se a insuficiência de dados clínicos ou fármaco-epidemiológicos adequados relativos aos efeitos do tratamento de longo prazo com metilfenidato na UE, no que respeita aos riscos cardiovasculares, vasculares cerebrais, psiquiátricos, carcinogénicos e outros riscos de longo prazo.

É geralmente aceite (a partir de uma revisão da literatura) que a segurança e a eficácia de longo prazo do metilfenidato não foi provada de forma conclusiva em estudos adequadamente desenhados e realizados.

Os titulares das AIM assumiram o compromisso de investigar a viabilidade de um estudo de longo prazo sobre o desenvolvimento das crianças e de fornecer um protocolo do estudo, conforme solicitado pelo CHMP.

## **2.7 Utilização não conforme/abuso/uso para fins recreativos**

Os riscos significativos de utilização não conforme com as indicações, abuso e uso para fins recreativos foram identificados a partir dos dados submetidos. As revisões cumulativas demonstraram que uma grande proporção dos casos pós-comercialização analisados revela a utilização em indicações não relacionadas com a ADHD. Alguns destes casos consistiram em patologias relativamente às quais existem advertências ou contra-indicações, no que respeita à utilização de metilfenidato.

O metilfenidato não está indicado para utilização em doentes que possam exibir alguns dos sintomas de ADHD, mas cuja doença não tenha sido formalmente diagnosticada. Por conseguinte, é necessário o reforço da Informação sobre o Medicamento e o fornecimento aos prescritores de orientações sobre a utilização correcta. Os titulares das AIM comprometeram-se a distribuir material educacional para orientação dos prescritores. Além disso, os titulares das AIM assumiram o compromisso de realizar estudos de utilização do medicamento (EUM) em todos os EM da UE, para investigar o nível de abuso, conforme requerido pelo CHMP.

## **2.8 Gravidez e aleitamento**

A segurança da utilização de medicamentos que contêm metilfenidato durante a gravidez e o aleitamento foi avaliada pelo CHMP e discutida no Grupo de Trabalho de Segurança (SWP) em Dezembro de 2008. Em geral, não existem sinais de teratogenicidade em animais. O RCM foi alterado em conformidade.

### **3. Conclusão e discussão sobre a segurança geral**

A presente avaliação científica relativa ao metilfenidato reviu os dados de segurança disponíveis a partir de ensaios clínicos, estudos pré-clínicos, comunicações espontâneas e da literatura publicada.

O objectivo principal foi avaliar o risco cardiovascular do medicamento em crianças. Porém, foram também avaliados outros riscos: riscos vasculares cerebrais, efeito sobre o crescimento e tratamento a longo prazo, risco psiquiátrico e o risco potencial de leucemia.

Na sequência da discussão em sede do CHMP, concluiu-se que são ainda necessários dados acerca do efeito potencial do metilfenidato, utilizado a longo prazo, no que respeita aos eventos cardiovasculares e vasculares cerebrais. Além disso, são necessários mais dados para avaliar o resultado a nível psiquiátrico, bem como o efeito sobre o crescimento e o desenvolvimento em crianças. Assim, é necessário que esta informação seja transmitida de forma clara aos prescritores e ao público, através do reforço do texto da Informação sobre o Medicamento em causa. Além do mais, estão actualmente em curso estudos clínicos que investigam estas questões e cujos relatórios finais serão submetidos às autoridades reguladoras. Os titulares das AIM comprometeram-se ainda a investigar os efeitos a longo prazo sobre o desenvolvimento em crianças. Estudos em curso sobre a maturação sexual irão igualmente fornecer novos dados acerca desta matéria.

Em termos de ideação suicida, os titulares das AIM comprometeram-se a recorrer aos conhecimentos actuais e a conduzir uma meta-análise sobre os resultados disponíveis a partir de diferentes estudos clínicos.

É igualmente necessário implementar medidas de minimização do risco que permitam identificar e avaliar de forma contínua os riscos potenciais. Os titulares das AIM assumiram esse compromisso.

As conclusões da presente avaliação levaram à formulação de uma proposta pelo CHMP para o reforço e a harmonização da Informação sobre o Medicamento relativa aos medicamentos em causa, incluindo a monitorização prévia e posterior ao tratamento, a actualização das secções do RCM relacionadas com as contra-indicações e as advertências, a harmonização das informações sobre reacções adversas, a verificação da posologia e utilização, a actualização da informação sobre utilização durante a gravidez e o aleitamento.

A actualização proposta para o RCM também se reflectiu no FI. A legibilidade do FI para os utilizadores será testada e os resultados serão submetidos às autoridades reguladoras.

Para além disso, a harmonização da submissão dos RPS e dos Planos de Gestão do Risco (PGR) pelos titulares das AIM irá assegurar que a informação de segurança seja avaliada em simultâneo pelos Estados-Membros, através do PhVWP, assegurando assim a continuidade da harmonização.

### **4. Benefício/risco**

Tendo em consideração todos estes elementos, o CHMP concluiu que o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm metilfenidato para o tratamento de ADHD em crianças com idade igual ou superior a seis anos é considerado favorável e recomendou a manutenção da Autorização de Introdução no Mercado nos termos das alterações do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo (estabelecido no Anexo III) para os medicamentos enumerados no Anexo I.

## FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO

O CHMP,

- tendo em consideração o procedimento de consulta iniciado pela Comissão Europeia, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, em relação aos medicamentos que contêm metilfenidato,
- tendo considerado todos os dados disponíveis submetidos relativos à segurança dos medicamentos que contêm metilfenidato,
- tendo considerado o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm metilfenidato no tratamento da ADHD em crianças de idade igual ou superior a 6 anos e em adolescentes na UE, incluindo a avaliação do impacto dos riscos de perturbações cardiovasculares, vasculares cerebrais e psiquiátricas no referido perfil, bem como o risco carcinogénico, os efeitos sobre o crescimento e os efeitos do tratamento de longo prazo,
- concluiu que a Informação sobre o Medicamento relativa a todos os medicamentos que contêm metilfenidato deve incluir a mesma informação de segurança tendo, por conseguinte, recomendado a harmonização das secções relevantes dos Resumos das Características dos Medicamentos e dos Folhetos Informativos. Os Planos de Gestão do Risco referentes a esses medicamentos devem igualmente ser harmonizados.

Em consequência, o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I, relativamente aos quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III.

**ANEXO III**

**ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E  
FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

O metilfenidato está indicado como parte de um abrangente programa de tratamento para a Perturbação de Hiperactividade e Deficiência de Atenção (PHDA) em crianças com idade igual ou superior a 6 anos quando as medidas tomadas para a resolução deste problema se revelarem insuficientes. O tratamento deve ser feito sob supervisão de um especialista em transtornos do comportamento na infância. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios do DSM-IV ou linhas de orientação da ICD-10 e deve basear-se num historial e avaliação completos do doente. O diagnóstico não pode ser feito exclusivamente com base na existência de um ou mais sintomas.

A etiologia específica deste síndrome é desconhecida, não havendo um único teste de diagnóstico. O diagnóstico adequado requer a utilização de recursos médicos e psicológicos, educacionais e sociais especializados.

Um programa de tratamento abrangente inclui tipicamente medidas psicológicas, educacionais e sociais, bem como farmacoterapia, e tem como objectivo estabilizar crianças com um síndrome comportamental caracterizado por sintomas que podem incluir historial crónico de períodos de atenção curtos, distração, instabilidade emocional, impulsividade, hiperactividade moderada a grave, pequenos sinais neurológicos e EEG anormal. A aprendizagem pode ou não estar afectada.

O tratamento com metilfenidato não é indicado para todas as crianças com PHDA, e a decisão de utilização do medicamento deve ser feita com base numa avaliação rigorosa da gravidade e cronicidade dos sintomas da criança em relação à idade da criança.

A colocação educacional adequada é essencial, sendo normalmente necessária uma intervenção psicossocial. Quando as medidas terapêuticas isoladas provarem ser insuficientes, a decisão de prescrever um estimulante deve ser baseada numa avaliação rigorosa da gravidade dos sintomas da criança. A utilização de metilfenidato deve ser sempre feita desta forma de acordo com a indicação licenciada e de acordo com as linhas de orientação prescritas / de diagnóstico.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

**O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um especialista em transtornos do comportamento na infância e/ou adolescência.**

### **Rastreo pré-tratamento**

Antes da prescrição, é necessário realizar uma avaliação básica do estado cardiovascular do doente, incluindo a pressão arterial e frequência cardíaca. Um historial abrangente deve documentar medicações concomitantes, sintomas ou perturbações médicas e psiquiátricas co-mórbidas, passadas e presentes, antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/inexplicada e um registo rigoroso de altura e peso antes do tratamento num gráfico de crescimento (ver secção 4.3 e 4.4).

### **Monitorização contínua**

O estado de crescimento, psiquiátrico e cardiovascular devem ser monitorizados continuamente (ver também secção 4.4).

- A pressão arterial e a pulsação devem ser registadas num gráfico de percentil sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses;
- Deverá registar-se a altura, peso e apetite a intervalos de, pelo menos, 6 meses com manutenção de um gráfico de crescimento;
- O desenvolvimento de perturbações psiquiátricas *de novo* ou o agravamento das preexistentes deve ser monitorizado sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta.

Os doentes devem ser monitorizados quanto ao risco de diversão, utilização incorrecta e abuso de metilfenidato.

### **Titulação da dose**

É necessário titular cuidadosamente a dose no início do tratamento com metilfenidato. A titulação da dose deve ser iniciada na dose mais baixa possível.

Poderão estar disponíveis outras concentrações deste medicamento e outros produtos contendo metilfenidato.

A dose máxima diária de metilfenidato é [a ser completado nacionalmente].

[O titular da autorização de introdução no mercado deve descrever a conversão da dose (entre formulações) e os passos de titulação da dose que são relevantes para a formulação e concentração do seu próprio produto de metilfenidato, em cada RCM de metilfenidato na União Europeia]

### **Utilização de longa duração (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes**

A segurança e eficácia de longa duração do metilfenidato não foi avaliada sistematicamente em ensaios controlados. O tratamento com metilfenidato não deve e não precisa de ser indefinido. O tratamento com metilfenidato é normalmente suspenso durante ou após a puberdade. O médico que opta pela utilização de metilfenidato por períodos prolongados (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes com PHDA deve reavaliar periodicamente a utilidade de longo prazo do medicamento para o doente individual, com períodos de experimentação sem medicação para avaliar o funcionamento do doente sem farmacoterapia. Recomenda-se que o metilfenidato seja suspenso pelo menos uma vez por ano para avaliar o estado da criança (de preferência durante os períodos das férias escolares). A melhoria pode ser sustentada quando o medicamento é interrompido temporária ou permanentemente.

### **Redução e interrupção da dose**

O tratamento tem que ser interrompido se os sintomas não melhorarem depois de se ajustar a dose de forma adequada ao longo de um mês. Se houver um agravamento paradoxal dos sintomas ou se ocorrerem outros efeitos adversos, a dose deve ser reduzida ou interrompida.

### **Adultos**

O metilfenidato não está licenciado para utilização em adultos com PHDA. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

### **Idosos**

O metilfenidato não é recomendado para utilização nos idosos. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

### **Crianças com idade inferior a 6 anos:**

O metilfenidato não está recomendado para utilização em crianças com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade conhecida ao metilfenidato ou a qualquer um dos excipientes
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante o tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (MAO) não selectivos, irreversíveis ou num período mínimo de 14 dias a seguir à interrupção destes medicamentos, devido ao risco de crise de hipertensão (ver secção 4.5)
- Hipertiroidismo ou tirotoxicose
- Diagnóstico ou antecedentes de depressão grave, anorexia nervosa/perturbações de anorexia, tendências suicidas, sintomas psicóticos, perturbações de humor graves, mania, esquizofrenia ou perturbações psicopáticas/de personalidade borderline.
- —
- Diagnóstico ou antecedentes de perturbação bipolar (afectiva) (tipo 1) grave e episódica que não está bem controlada
- Perturbações cardiovasculares preexistentes, incluindo hipertensão grave, insuficiência cardíaca, doença oclusiva arterial, angina, doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, enfarte do miocárdio, arritmias potencialmente fatais e canalopatias (perturbações causadas pela disfunção de canais iónicos).
- perturbações vasculares cerebrais preexistentes, aneurisma cerebral, anomalias vasculares incluindo vasculite ou AVC.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento com metilfenidato não é indicado para todas as crianças com PHDA, e a decisão de utilização do medicamento deve ser feita com base numa avaliação rigorosa da gravidade e cronicidade dos sintomas da criança em relação à idade da criança.

A segurança e eficácia da utilização de longa duração do metilfenidato não foram avaliadas sistematicamente em ensaios controlados. O tratamento com metilfenidato não deve, e não necessita,

ser indefinido. O tratamento com metilfenidato é normalmente suspenso durante ou após a puberdade. Os doentes com terapêutica de longo prazo (isto é, mais de 12 meses) têm que ser cuidadosa e continuamente monitorizados de acordo com as linhas de orientação nas secções 4.2 e 4.4 quanto ao estado cardiovascular, crescimento, apetite, desenvolvimento de perturbações psiquiátricas *de novo* ou agravamento das preexistentes. As perturbações psiquiátricas a monitorizar estão descritas abaixo e incluem (embora sem carácter limitativo) tiques motores ou vocais, comportamento agressivo ou hostil, agitação, ansiedade, depressão, psicose, mania, ilusões, irritabilidade, falta de espontaneidade, afastamento e perseveração excessiva.

O médico que opta pela utilização do metilfenidato por períodos prolongados (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes com PHDA deve reavaliar periodicamente a utilidade de longo prazo do medicamento para o doente individual, com períodos de experimentação sem medicação para avaliar o funcionamento do doente sem farmacoterapia. Recomenda-se que o metilfenidato seja desafiado pelo menos uma vez por ano para avaliar o estado da criança (de preferência durante os períodos das férias escolares). A melhoria pode ser sustentada quando o medicamento é interrompido temporária ou permanentemente.

#### **Utilização em adultos**

O metilfenidato não está licenciado para utilização em adultos com PHDA. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário

#### **Utilização nos idosos**

O metilfenidato não deve ser utilizado nos idosos. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

#### **Utilização em crianças com menos de 6 anos de idade**

O metilfenidato não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário

#### **Estado cardiovascular**

Os doentes que estão a ser considerados para tratamento com medicamentos estimulantes deverão ser sujeitos a um rigoroso exame quanto aos seus antecedentes (incluindo avaliação de antecedentes familiares de morte súbita ou arritmia ventricular) e exame físico para avaliar a existência de doença cardíaca, e deverão ser sujeitos a mais avaliações cardíacas (por exemplo, electrocardiograma e ecocardiograma), se os resultados iniciais sugerirem esta doença. Doentes que desenvolvam sintomas como palpitações, dor no peito resultante de esforço, síncope inexplicável ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com estimulantes deverão ser sujeitos a uma avaliação cardíaca imediata.

A análise de dados de ensaios clínicos de metilfenidato em crianças e adolescentes com dados de PDHA, revelou que uma maior percentagem de indivíduos do grupo do metilfenidato sofreu um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, em relação à linha basal, superior a 10 mmHg, comparativamente com o placebo. As consequências clínicas de curto e longo prazo destes efeitos cardiovasculares em crianças e adolescentes são desconhecidas, mas não se pode excluir a possibilidade de complicações clínicas como resultado dos efeitos observados nos dados dos ensaios clínicos. **Está indicada precaução no tratamento de doentes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por uma subida da pressão arterial ou da frequência cardíaca.** Ver secção 4.3 para saber quais as condições em que o tratamento com metilfenidato é contra-indicado.

**O estado cardiovascular deve ser monitorizado continuamente. A pressão arterial e a pulsação devem ser registadas a cada ajuste da dose e depois sempre que tal seja clinicamente necessário.**

A utilização de metilfenidato é contra-indicada em determinadas perturbações cardiovasculares preexistentes **excepto se tiver sido obtido aconselhamento pediátrico especializado em cardiologia (ver Secção 4.3 "Contra-indicações").**

### **Morte súbita e anomalias estruturais cardíacas preexistentes**

Foram reportados casos de morte súbita associados ao uso de estimulantes do sistema nervoso central com doses usuais em crianças, algumas das quais com anomalias estruturais cardíacas ou outros problemas cardíacos graves. Embora alguns problemas cardíacos graves por si só possam constituir um risco aumentado de morte súbita, não se recomendam produtos estimulantes em crianças ou adolescentes com anomalias estruturais cardíacas conhecidas, cardiomiopatia, anomalias rítmicas cardíacas graves ou outros problemas cardíacos graves que os possam colocar numa posição de maior vulnerabilidade aos efeitos simpatomiméticos de um medicamento estimulante.

### **Utilização incorrecta e eventos cardiovasculares**

A utilização incorrecta de estimulantes do sistema nervoso central poderá estar associada a casos de morte súbita e outros efeitos adversos cardiovasculares graves.

### **Perturbações vasculares cerebrais**

Ver secção 4.3 para saber quais as condições vasculares cerebrais nas quais o tratamento com metilfenidato é contra-indicado. Os doentes com factores de risco adicionais (como antecedentes de doença cardiovascular, medicações concomitantes que fazem subir a pressão arterial) devem ser avaliados em cada consulta quanto a sinais e sintomas neurológicos depois de iniciarem o tratamento com metilfenidato.

A vasculite cerebral parece ser uma reacção idiossincrática muito rara à exposição ao metilfenidato. A evidência existente é muito reduzida para sugerir que é possível identificar doentes em maior risco e o despoletar inicial dos sintomas pode ser a primeira indicação de um problema clínico subjacente. O diagnóstico precoce, baseado num índice elevado de suspeita, pode permitir a retirada imediata de metilfenidato e o tratamento precoce. Por conseguinte, deverá considerar-se o diagnóstico em qualquer doente que desenvolva novos sintomas neurológicos que sejam coerentes com isquemia cerebral durante a terapêutica com metilfenidato. Estes sintomas podem incluir dores de cabeça intensas, dormência, fraqueza, paralisia e disfunção de coordenação, visão, discurso, linguagem ou memória.

O tratamento com metilfenidato não é contra-indicado em doentes com paralisia cerebral hemipléica

### **Distúrbios psiquiátricos**

A co-morbidade de perturbações psiquiátricas em PHDA é comum e deve ser tida em consideração quando se prescreve produtos estimulantes. No caso de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação de distúrbios psiquiátricos preexistentes, o metilfenidato só deverá ser continuado se o benefício compensar o risco potencial para o doente.

**O desenvolvimento ou agravamento de perturbações psiquiátricas deve ser monitorizado sempre que a dose é ajustada, depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta; poderá ser apropriado descontinuar o tratamento.**

### **Exacerbação de sintomas psicóticos ou maníacos preexistentes**

Em doentes psicóticos, a administração de metilfenidato pode exacerbar sintomas de perturbação comportamental e perturbação do raciocínio.

### **Emergência de novos sintomas psicóticos ou maníacos**

Os estimulantes nas doses habituais podem causar sintomas psicóticos emergentes do tratamento (alucinações e ilusões visuais/tácteis/auditivas) ou mania em crianças e adolescentes sem antecedentes de doença psicótica ou mania. Se ocorrerem sintomas de mania ou psicóticos, deverá considerar-se um possível papel causal para o metilfenidato, podendo ser adequado interromper-se o tratamento.

### **Agressividade**

A emergência ou agravamento de agressividade ou hostilidade pode ser causado pelo tratamento com estimulantes. Os doentes que vão iniciar o tratamento com metilfenidato devem ser monitorizados

atentamente quanto à emergência ou agravamento de comportamento agressivo ou hostilidade no início do tratamento, sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta. Os médicos devem avaliar a necessidade de ajuste do regime de tratamento em doentes com alterações comportamentais.

### **Tendência suicida**

Doentes com ideação e comportamento suicida emergente durante o tratamento para PHDA devem ser avaliados imediatamente pelo seu médico. Deverá ter-se em consideração a exacerbação de uma condição psiquiátrica subjacente e um possível papel causal do tratamento com metilfenidato. Poderá ser necessário o tratamento de uma condição psiquiátrica subjacente e deverá considerar-se uma possível interrupção de metilfenidato.

### **Tiques**

O metilfenidato está associado ao despoletar ou exacerbação de tiques motores e verbais. Foi também comunicado agravamento da síndrome de Tourette. Os antecedentes familiares devem ser avaliados e a avaliação clínica para tiques ou síndrome de Tourette em crianças deve anteceder a utilização de metilfenidato. Os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto à emergência ou agravamento de tiques durante o tratamento com metilfenidato. **A monitorização deve ser feita sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses ou em cada consulta.**

### **Ansiedade, agitação ou tensão**

O metilfenidato está associado ao agravamento de ansiedade, agitação ou tensão preexistentes. A avaliação clínica para ansiedade, agitação ou tensão deve anteceder a utilização de metilfenidato e os doentes devem ser **monitorizados regularmente quanto à emergência ou agravamento destes sintomas durante o tratamento, sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses ou em cada visita.**

### **Formas de perturbação bipolar**

Deverá ser tido um cuidado especial na utilização de estimulantes para tratar a PHDA em doentes com perturbação bipolar co-mórbida (incluindo perturbação bipolar do tipo I não tratada ou outras formas de perturbação bipolar) devido ao problema de precipitação possível de um episódio misto/maníaco nestes doentes. Antes de iniciarem o tratamento com metilfenidato, os doentes com sintomas depressivos co-mórbidos devem ser sujeitos a um rastreio adequado para determinar se estão em risco de perturbação bipolar; o referido rastreio deve incluir um historial psiquiátrico detalhado, incluindo um historial familiar de suicídio, perturbação bipolar e depressão. **É essencial a monitorização contínua atenta destes doentes (ver acima "Distúrbios psiquiátricos" e a secção 4.2). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas sempre que a dose é ajustada e depois a intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta.**

### **Crescimento**

Tem sido notificada uma redução moderada no ganho de peso e um ligeiro retardamento no crescimento com a utilização de longa duração de metilfenidato em crianças.

Não se conhecem presentemente os efeitos do metilfenidato na altura final e no peso final e estão a ser estudados.

**O crescimento deve ser monitorizado durante o tratamento com metilfenidato: a altura, o peso e o apetite devem ser registados a intervalos de, pelo menos, 6 meses, mantendo-se um gráfico de crescimento.** Os doentes que não estão a crescer ou a aumentar a altura ou a ganhar peso, poderão ter que interromper o tratamento.

### **Crises**

O metilfenidato deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. O metilfenidato pode baixar o limiar convulsivo em doentes com historial anterior de crises, em doentes com anomalias de EEG anteriores na ausência de crises e raramente em doentes sem um historial de convulsões e sem

anomalias de EEG. Se a frequência das crises aumentar ou se ocorrer o aparecimento de novas crises, o metilfenidato deve ser interrompido.

### **Abuso, utilização incorrecta e diversão**

Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto ao risco de diversão, utilização incorrecta e abuso de metilfenidato.

O metilfenidato deve ser utilizado com precaução em doentes com dependência conhecida de drogas ou álcool devido ao potencial para abuso, utilização incorrecta ou diversão.

O abuso crónico de metilfenidato pode levar a uma tolerância marcada e dependência psicológica com graus variados de comportamento anormal. Podem ocorrer episódios psicóticos francos, especialmente em resposta ao abuso parentérico.

A idade do doente, a presença de factores de risco relativamente a perturbação por uso de substâncias (como perturbação de oposição com provocação ou perturbação de conduta co-mórbida ou perturbação bipolar), abuso anterior ou actual de substâncias, devem ser todos tidos em consideração quando se decide um programa de tratamento para PHDA. É necessário ter cuidado em doentes emocionalmente instáveis como é o caso de doentes com historial de dependência de drogas ou álcool, porque estes doentes podem aumentar a dosagem por iniciativa própria.

Para alguns doentes com risco elevado de abuso de substâncias, o metilfenidato ou outros estimulantes poderão não ser adequados, devendo considerar-se o tratamento sem estimulantes.

### **Interrupção do tratamento**

É necessária uma supervisão cuidadosa durante a descontinuação do fármaco, pois esta pode desmascarar uma depressão, bem como uma sobre-actividade crónica. Alguns doentes poderão necessitar de seguimento a longo prazo.

É necessária uma supervisão cuidadosa durante a retirada de utilização abusiva visto poder ocorrer depressão grave.

### **Fadiga**

O metilfenidato não deve ser utilizado para a prevenção ou tratamento de estados de fadiga normais.

### **Excipientes: intolerância à galactose/sacarose [a ser completado nacionalmente]**

Este medicamento contém lactose: os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose: os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à fructose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

### **Seleção de formulação de metilfenidato**

A seleção de formulação de produto contendo metilfenidato terá que ser decidida pelo especialista que está a indicar o tratamento numa base individual e depende da duração pretendida do efeito.

### **Rastreio de fármacos**

O metilfenidato pode induzir resultados falsos positivos nos testes de laboratório para as anfetaminas, particularmente, com os testes de rastreio de imunoanálise.

### **Insuficiência renal ou hepática**

Não existe experiência com a utilização de metilfenidato em doentes com insuficiência renal ou hepática.

### **Monitorização hematológica**

Durante a terapêutica a longo prazo, devem ser efectuadas periodicamente contagens de sangue completas, diferenciais e de plaquetas. No caso de Leucopenia, trombocitopenia, anemia ou outras alterações, deverá considerar-se a interrupção do tratamento.

#### Potencial para obstrução gastrointestinal [a ser completado nacionalmente]

Como o comprimido {Nome de fantasia} não é deformável e o seu formato não se altera de forma apreciável no aparelho gastrointestinal, regra geral não deve ser administrado a doentes com estreitamente preexistente grave (patológico ou iatrogénico) do aparelho gastrointestinal ou em doentes com disfagia ou dificuldade significativa em engolir comprimidos. Houve comunicações raras de sintomas obstrutivos em doentes com estreitamentos conhecidos associados à ingestão de medicamentos em formulações de libertação prolongada não deformáveis.

Devido à concepção de libertação prolongada do comprimido, {Nome de fantasia} só deve ser administrado a doentes com capacidade para engolir o comprimido inteiro. Os doentes devem ser informados que {Nome de fantasia} deve ser engolido inteiro com a ajuda de líquidos. Os comprimidos não devem ser mastigados, divididos ou esmagados. O medicamento está contido dentro de uma capa não absorvível, concebida para libertar o medicamento a uma velocidade controlada. A capa do comprimido é eliminada do organismo; os doentes não se deverão preocupar se detectarem ocasionalmente nas fezes algo que se assemelha a um comprimido.

### **4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

#### **Interacção farmacocinética**

Não se sabe de que forma o metilfenidato pode afectar concentrações plasmáticas de fármacos administrados concomitantemente. Por conseguinte recomenda-se precaução na associação do metilfenidato a outros fármacos, especialmente àqueles com uma janela terapêutica estreita.

O metilfenidato não é metabolizado pelo citocromo P450 até um nível clinicamente relevante.

Não se espera que os indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham algum impacto relevante na farmacocinética do metilfenidato. De forma inversa, os enantiómeros d e l do metilfenidato não inibem de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

Contudo, existem relatórios indicando que o metilfenidato pode inibir o metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivos (por exemplo, fenobarbitol, fenitoína, primidone) e alguns antidepressivos (tricíclicos e inibidores selectivos de recaptção da serotonina). Quando se inicia ou pára o tratamento com metilfenidato, pode ser necessário ajustar a dosagem destes medicamentos que já estão a ser tomados e estabelecer concentrações plasmáticas do fármaco (ou para cumarina, tempos de coagulação).

#### **Interacções farmacodinâmicas**

##### **Medicamentos anti-hipertensores:**

O metilfenidato pode diminuir a eficácia de medicamentos utilizados para tratar hipertensão.

##### **Utilização com medicamentos que aumentam a pressão arterial**

Deverá ter-se cuidado no caso de doentes que estão a ser tratados com metilfenidato e com qualquer outro medicamento que possa também aumentar a pressão arterial (ver também secções sobre condições cardiovasculares e vasculares cerebrais na Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Devido a possível crise de hipertensão, o metilfenidato é contra-indicado em doentes que estão a ser tratados (presentemente ou nas 2 semanas anteriores) com inibidores MAO não selectivos e irreversíveis (ver secção 4.3 Contra-indicações).

#### **Utilização com álcool**

O álcool pode exacerbar os efeitos adversos no SNC de medicamentos psicoactivos, incluindo o metilfenidato. É pois aconselhável aos doentes que se abstenham do álcool durante o tratamento.

#### **Utilização com anestésicos halogenados**

Existe um risco de subida repentina da pressão arterial durante a cirurgia. Se estiver planeada cirurgia, o tratamento com metilfenidato não deve ser utilizado no dia da cirurgia.

#### **Utilizar com agonistas alfa 2 de acção central (por exemplo, clonidina)**

Foram comunicados efeitos adversos graves, incluindo morte súbita, na utilização concomitante com clonidina. A segurança de utilização do metilfenidato em associação com a clonidina ou outros agonistas alfa-2 de acção central não foi avaliada sistematicamente.

#### **Utilização com medicamentos dopaminérgicos**

Recomenda-se precaução quando se administra metilfenidato com medicamentos dopaminérgicos, incluindo antipsicóticos. Como uma das acções predominantes do metilfenidato é aumentar os níveis extracelulares de dopamina, o metilfenidato pode ser associado a interações farmacodinâmicas quando co-administrado com agonistas directos e indirectos da dopamina (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos) ou com antagonistas da dopamina, incluindo antipsicóticos.

### **4.6 Gravidez e aleitamento**

#### **Gravidez**

Os dados existentes relativos à utilização de metilfenidato em mulheres grávidas são limitados.

Foram comunicados casos de toxicidade cardiorespiratória neonatal, especificamente taquicardia fetal e perturbação respiratória em relatórios de casos espontâneos.

Estudos em animais só revelaram evidência de toxicidade reprodutiva em doses maternalmente tóxicas. (Ver secção 5.3)

A utilização de metilfenidato não é recomendada durante a gravidez excepto se, a decisão clínica de adiar o tratamento constituir um risco ainda maior para a gravidez.

#### **Aleitamento**

Foi detectado metilfenidato no leite materno de uma mulher tratada com metilfenidato.

Foi comunicado um caso de um bebé que sofreu uma redução de peso não especificada durante o período de exposição mas recuperou e aumentou de peso depois da mãe descontinuar o tratamento com metilfenidato. Não pode excluir-se um risco para o bebé em aleitamento.

A decisão de descontinuar o aleitamento ou descontinuar/interromper a terapêutica com metilfenidato deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O metilfenidato pode causar tonturas, sonolência e perturbações visuais incluindo dificuldades com adaptação, diplopia e visão desfocada. Pode ter uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados destes possíveis efeitos e aconselhados a

evitar actividades potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas, caso sejam afectados.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A tabela abaixo mostra todas as reacções adversas ao fármaco e (RAFs) observadas durante ensaios clínicos e relatórios espontâneos pós comercialização com {Nome de fantasia} e aquelas que foram comunicadas com outras formulações de hidrocloreto de metilfenidato. Nos casos em que houve diferença entre as frequências de RAFs com {Nome de fantasia} e as frequências de formulações de metilfenidato, utilizou-se a frequência mais alta das duas bases de dados.

Estimativa de frequência:

muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

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

muito raros ( $< 1/10.000$ )

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reacções adversas ao fármaco					
	Frequência					
	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<b>Infecções e infestações</b>		Nasofaringite				
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>					Anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Reacções de hipersensibilidade como edema angioneurótico, reacções anafilácticas, inchaço auricular, condições bolhosas, condições esfoliativas, urticárias, prurido, <i>rashes</i> e erupções			
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição*</b>		Anorexia, diminuição do apetite, aumento de peso e de altura moderadamente reduzidos durante				

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas ao fármaco					
	Frequência					
	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
		utilização prolongada em crianças*				
<b>Perturbações do foro psiquiátrico*</b>	Insónia, nervosismo	Anorexia, instabilidade afectiva, agressividade*, agitação*, ansiedade*, depressão*, irritabilidade, comportamento anormal	Perturbações psicóticas*, alucinações auditivas, visuais e tácteis*, cólera, ideação suicida*, humor alterado, oscilações de humor, agitação, estado lacrimajante, tiques*, agravamento de tiques preexistentes ou síndrome de Tourette*, hipervigilância, perturbações do sono	Mania*, desorientação, perturbação da libido	Tentativa de suicídio (incluindo suicídio concluído)*, humor depressivo transitório*, pensamento anormal, apatia, comportamentos repetitivos, concentração excessiva	Ilusões*, perturbações do raciocínio*, estado confuso. Foram descritos casos de abuso e dependência, mais frequentemente e com formulações de libertação imediata
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia	Tonturas, discinesia, hiperactividade e psicomotora, sonolência	Sedação, tremor		Convulsões, movimentos coreoatetóides, défice neurológico isquémico reversível, síndrome maligna dos neuropléticos (SMN; os relatórios estavam mal documentados e na maioria dos casos os doentes estavam também a tomar outros medicamentos, por isso o papel do metilfenidato	Perturbações vasculares cerebrais* (incluindo vasculite, hemorragias cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, artrite cerebral, oclusão cerebral), convulsões grande mal*, enxaqueca

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas ao fármaco					
	Frequência					
	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
					não é claro).	

<b>Afecções oculares</b>			Diplopia, visão desfocada	Dificuldades em acomodação visual, midriase, perturbações da visão		
<b>Cardiopatias*</b>		Arritmia, palpitações, taquicardia	Dor no peito	Angina de peito	Paragem cardíaca, enfarte do miocárdio	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extra-sístoles ventriculares, extra-sístoles
<b>Vasculopatias*</b>		Hipertensão			Artrite cerebral e/ou oclusão, frio periférico, fenómeno de Raynaud	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Tosse, dor faringolaríngea	Dispneia			
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dor abdominal, diarreia, náuseas, desconforto estomacal e vômitos [a ser completado nacionalmente] - estes ocorrem normalmente no início do tratamento e podem ser aliviados com ingestão concomitante de alimentos, boca seca.	Obstipação			
<b>Afecções hepatobiliares</b>			Elevações das enzimas hepáticas		Função hepática anormal,	

					incluindo coma hepático	
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>		Alopecia, prurido, erupção cutânea, urticária	Edema angioneurótico, condições bolhosas, condições esfoliativas	Hiperidrose, rash macular, eritema	Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, erupção fixa causada pelo fármaco	
<b>Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos</b>		Artralgia	Mialgia, contracção espasmódica muscular		Cãibras musculares	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Hematúria			
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				Ginecomastia		
<b>Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração</b>		Pirexia, atraso de crescimento durante utilização prolongada em crianças*	Dor no peito, fadiga		Morte cardíaca súbita*	Desconforto no peito, hiperpirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Alterações na pressão arterial e frequência cardíaca (normalmente um aumento)*, perda de peso*	Sopro cardíaco, aumento das enzimas hepáticas		Aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da bilirrubina sanguínea, diminuição da contagem de plaquetas, contagem anormal de leucócitos	

*\*Ver Secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização"*

#### **4.9 Sobredosagem**

Quando se trata doentes por sobredosagem, deverá ter-se em consideração a libertação retardada de metilfenidato desta formulação.

#### **Sinais e sintomas**

A sobredosagem aguda, principalmente devido a sobre-estimulação dos sistemas nervosos central e simpático, pode dar origem a vómitos, agitação, tremores, hiperreflexia, contracção espasmódica muscular, convulsões (pode ser seguido de coma), euforia, confusão, alucinações, delírio, sudacção,

rubor, cefaleias, hiperpirexia, taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, hipertensão, midríase e secura das membranas mucosas.

### **Tratamento**

Não há antídoto específico para sobredosagem de metilfenidato.

O tratamento consiste em medidas de suporte adequadas.

O doente tem que ser protegido contra automutilação e contra estímulos externos que podem agravar a sobre-estimulação já presente. Se os sinais e sintomas não forem demasiado graves e o doente estiver consciente, o conteúdo gástrico pode ser evacuado por indução de vômito ou lavagem gástrica. Antes de efectuar a lavagem gástrica, controle a agitação e as crises, caso existam, e proteja as vias respiratórias. Outras medidas para desintoxicação dos intestinos, incluem a administração de carvão activado e de um purgante. Na presença de intoxicação grave, deverá ser administrada uma dose cuidadosamente titulada de uma benzodiazepina antes de realizar a lavagem gástrica.

Deverão ser prestados cuidados intensivos para manter uma circulação e uma troca respiratória adequadas; poderão ser necessários procedimentos de arrefecimento exterior para hiperpirexia.

Não foi estabelecida a eficácia da diálise peritoneal ou hemodiálise extracorporeal para sobredosagem de metilfenidato.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### **Carcinogenicidade**

Em estudos de carcinogenicidade de tempo de vida realizados em ratos e ratinhos, apenas os ratinhos macho acusaram números aumentados de tumores hepáticos malignos. Não é conhecida a importância destes resultados para os seres humanos.

O metilfenidato não afectou o desempenho da reprodução ou a fertilidade em múltiplos baixos da dose clínica.

#### **Desenvolvimento embrionário/fetal na gravidez**

O metilfenidato não está considerado como teratogénico em ratos e coelhos. Foi detectada toxicidade fetal (isto é, perda total da ninhada) e toxicidade maternal em ratos em doses matematicamente tóxicas.

**FOLHETO INFORMATIVO**

...[ ]...

## **1. O QUE É METILFENIDATO E PARA QUE É UTILIZADO**

...[ ]...

O metilfenidato é utilizado no tratamento da perturbação de hiperactividade e deficiência de atenção (ADHD) em adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, quando outras medidas não farmacêuticas se revelaram insuficientes por si só.

O metilfenidato deve ser utilizado em associação com outras formas de tratamento, no âmbito de um programa de tratamento abrangente. Um programa de tratamento abrangente inclui, normalmente, medidas psicológicas, educacionais e sociais, assim como farmacoterapia, e destina-se a estabilizar as crianças com ADHD cujos sintomas podem incluir uma história de períodos curtos de atenção, distração, labilidade emocional, impulsividade, hiperactividade moderada a grave, sinais neurológicos menores e electroencefalograma (EEG) anormal, de natureza crónica. A aprendizagem pode ou não estar comprometida. O diagnóstico não pode basear-se apenas na presença de um ou mais sintomas. Um diagnóstico adequado requer a intervenção de recursos médicos e recursos psicológicos, educacionais e sociais especializados.

**O tratamento com metilfenidato apenas deve ser iniciado e utilizado sob a supervisão de um especialista em distúrbios do comportamento infantil e/ou da adolescência.**

O metilfenidato não está indicado para todas as crianças com ADHD e a decisão de utilizar o medicamento deve basear-se numa avaliação muito completa da gravidade e da cronicidade dos sintomas da criança, tendo em conta a sua idade. O metilfenidato deve sempre ser utilizado em conformidade com a indicação autorizada e de acordo com as orientações de prescrição/diagnóstico.

...[ ]...

## 2. Antes de tomar metilfenidato

...[ ]...

### **Não tome metilfenidato se você ou o seu filho**

- tem alergia (hipersensibilidade) ao metilfenidato ou a qualquer outro componente do metilfenidato
- tem glaucoma (pressão aumentada no olho)
- tem feocromocitoma (um tumor na glândula supra-renal)
- está a tomar inibidores da monoaminoxidase (MAOI) para a depressão, ou tomou MAOI nos últimos 14 dias
- tem problemas de tiróide
- sofre de anorexia nervosa ou distúrbios anorécticos
- sofre de depressão, perturbações do humor, mania ou ideação suicida
- sofre de sintomas psicóticos ou esquizofrenia ou perturbação psicopática/*borderline* da personalidade
- tem um diagnóstico ou história de Perturbação Bipolar (afectiva) do tipo I grave e episódica
- tem problemas cardíacos tais como história de ataque cardíaco, ritmo cardíaco irregular, dor e desconforto no peito, insuficiência cardíaca, doença cardíaca ou problemas significativos de nascença a nível da estrutura ou da função do coração
- tem tensão muito alta ou um estreitamento dos vasos sanguíneos, que possivelmente resultam em dor nos braços e nas pernas
- sofreu uma perturbação vascular cerebral tal como um AVC, um aneurisma cerebral ou apresenta anomalias vasculares, incluindo vasculite cerebral

O metilfenidato não está autorizado para utilização em adultos com ADHD.

O metilfenidato não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 6 anos, nem a pessoas idosas, dado que a segurança e os benefícios da sua utilização nestes grupos etários não foi estabelecida.

### **Tome especial cuidado com metilfenidato e informe o médico se você ou o seu filho**

- Foi informado que deve tomar estes comprimidos durante mais do que 12 meses (*vide* secção 3 abaixo sobre a utilização a longo prazo)
- Está a entrar na puberdade (adolescência)
- Vai interromper o tratamento com metilfenidato, dado que o médico poderá querer examinar o seu filho relativamente à presença de depressão
- tem uma doença cardíaca ou outro problema grave no coração
- teve convulsões (crises, epilepsia) ou apresenta EEG (electroencefalogramas) anormais
- tem tensão alta
- tem problemas no fígado ou nos rins
- tem perturbações psiquiátricas
- apresenta tiques motores ou verbais (movimentos bruscos repetitivos de quaisquer partes do corpo ou sons ou palavras repetidas difíceis de controlar)
- vê, ouve ou sente coisas que não estão presentes (alucinações)
- acredita em factos que não são verdadeiros (ilusões)
- sente suspeitas invulgares (paranóia)
- apresenta alterações de humor tais como raciocínios velozes ou impulsivos seguidos por sentimentos de irritação ou vontade de se isolar social e emocionalmente
- tem pensamentos ou acções suicidas
- sente-se deprimido ou culpado
- sente-se agitado, ansioso ou tenso
- apresenta novos comportamentos agressivos ou hostis ou um agravamento dos mesmos

**Informe o médico antes do tratamento caso algum dos sintomas ou patologias acima descritos se aplique a si ou ao seu filho.**

**Verificações que o seu médico irá realizar antes do início do tratamento com metilfenidato:**

Para que o seu médico possa decidir se o metilfenidato é o medicamento correcto para si ou para o seu filho, este irá discutir consigo os seguintes tópicos:

- outros medicamentos que você ou o seu filho estão a tomar
- quaisquer outras patologias (tais como doenças cardíacas) presentes na família, em si ou no seu filho
- casos de mortes súbitas e inexplicáveis na família
- como você ou o seu filho se sentem, por exemplo, se se sentem emotivos, têm tido pensamentos estranhos ou se tiveram quaisquer sentimentos semelhantes no passado
- quaisquer problemas mentais/psiquiátricos/comportamentais que você, o seu filho ou outros membros da família tenham ou tenham tido no passado. O seu médico irá avaliar especificamente se você ou o seu filho se encontram em risco de desenvolver perturbação bipolar (afectiva), envolvendo a verificação da história psiquiátrica, incluindo a história familiar em termos de suicídio, perturbação bipolar e depressão
- determinar a sua altura, peso, frequência cardíaca e pressão sanguínea ou a altura, peso, frequência cardíaca e pressão sanguínea do seu filho, que serão registados num gráfico
- determinar se existe história de tiques na família

É importante que forneça todas as informações, de modo a que o médico possa decidir se o metilfenidato é o medicamento correcto para si ou o seu filho. O seu médico irá decidir se você ou o seu filho precisam de realizar mais exames médicos antes de tomar este medicamento.

**Tomar metilfenidato com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Caso você ou o seu filho estiverem a tomar outros medicamentos, o metilfenidato poderá afectar a forma como estes actuam ou causar efeitos secundários. Caso você ou o seu filho estiverem a tomar algum dos medicamentos seguintes, consulte o médico antes de tomar metilfenidato:

- Inibidores não selectivos, irreversíveis da monoaminoxidase (MAO) (utilizados no tratamento da depressão)
- Agentes vasopressores (medicamentos que podem causar o aumento da pressão sanguínea)
- Medicamentos usados para reduzir a pressão sanguínea, por exemplo clonidina, guanetidina, verapamil, propranolol, etc.
- Alguns medicamentos para a tosse e as constipações podem ter componentes que podem afectar a pressão sanguínea, de modo que é importante, quando comprar estes medicamentos, falar com o seu farmacêutico
- Medicamentos para a depressão, incluindo amitriptilina, imipramina e fluoxetina, paroxetina
- Medicamentos para a epilepsia (anticonvulsivantes) (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, etc.)
- Medicamentos que tornam o sangue menos espesso para prevenir coágulos sanguíneos (anticoagulantes, por exemplo varfarina)
- Medicamentos dopaminérgicos, incluindo antipsicóticos

Caso esteja programada uma cirurgia que envolva a utilização de anestésicos

halogenados (um tipo de anestésico), você ou o seu filho não devem tomar metilfenidato no dia da operação devido ao risco de um aumento súbito da pressão sanguínea durante a intervenção cirúrgica.

### **Testes de consumo de drogas**

Este medicamento pode originar um resultado positivo nos testes de consumo de drogas.

Caso tenha alguma dúvida sobre se você ou o seu filho estão a tomar qualquer dos medicamentos referidos na lista anterior, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar metilfenidato.

*{Para inclusão no FI de formulações de libertação não modificada de metilfenidato:}*

### **“Tomar metilfenidato com alimentos e bebidas**

Tomar metilfenidato com alimentos pode ajudar a aliviar dores de estômago, enjoo ou vômitos.”

### **Tomar metilfenidato com álcool**

Você ou o seu filho não devem beber álcool enquanto estiverem a tomar este medicamento, dado que o álcool pode causar o agravamento dos efeitos secundários do medicamento. Lembre-se que alguns alimentos e medicamentos contêm álcool.

### **Gravidez e aleitamento**

Antes de utilizar metilfenidato, informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho:

- é sexualmente activo. O seu médico irá discutir métodos contraceptivos consigo
- está grávida ou pensa que está grávida. O médico irá decidir se você ou a sua filha devem utilizar metilfenidato
- está a amamentar ou planeia vir a amamentar. Existe informação limitada que sugere que o metilfenidato passa para o leite materno. Por conseguinte, o seu médico irá decidir se você ou a sua filha devem amamentar enquanto utilizam metilfenidato

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Podem ocorrer tonturas, sonolência e perturbações visuais ao tomar metilfenidato. Caso estes efeitos secundários ocorram, pode ser perigoso realizar actividades perigosas tais como conduzir, operar máquinas, andar de bicicleta ou subir a árvores até ter a certeza de que o seu filho ou você não serão afectados.

### **Informações importantes sobre alguns componentes do metilfenidato**

*{A ser completado a nível nacional, conforme apropriado}*

...[ ]...

### **3. COMO <TOMAR> <UTILIZAR> metilfenidato**

...[ ]...

Antes de iniciar o tratamento, sempre que a dose for modificada e, de seguida, pelo menos a cada 6 meses ou a cada consulta, o seu médico irá realizar vários testes para assegurar que o metilfenidato ainda apresenta uma segurança e um benefício aceitável. Estes irão incluir:

- Medição da pressão sanguínea e frequência cardíaca e respectivo registo num gráfico, de cada vez que a dose for alterada e, de seguida, pelo menos a cada seis meses ou a cada consulta,
- Medição da altura, peso e apetite e respectivo registo num gráfico, de cada vez que a dose for alterada e, de seguida, pelo menos a cada seis meses ou a cada consulta,
- Avaliação dos sintomas psiquiátricos, de cada vez que a dose for alterada e, de seguida, pelo menos a cada seis meses ou a cada consulta.

### **Ajuste posológico**

É necessário o ajuste cuidadoso da dose no início do tratamento com metilfenidato. O ajuste posológico deve ser iniciado à dose mais baixa possível.

<Tomar> <Utilizar> metilfenidato sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se tiver dúvidas.> <A dose habitual é...>

**Caso você ou o seu filho não se sintam melhores com este medicamento, o seu médico poderá decidir que é necessário um tratamento diferente. Informe o médico se a patologia do seu filho não apresentar melhorias após 1 mês de tratamento com metilfenidato.**

### **Tratamento de longo prazo**

O tratamento com metilfenidato não tem de ser indefinido. Caso o metilfenidato seja tomado durante mais do que um ano, o seu médico deve interromper o tratamento durante um curto período de tempo, uma vez por ano, para verificar se o medicamento ainda é necessário. Você ou o seu filho poderão continuar a sentir benefícios quando o tratamento com metilfenidato for interrompido, de forma temporária ou permanente. Este procedimento pode ser feito durante as férias escolares.

Os doentes sujeitos a terapêutica de longo prazo (i.e. durante mais de 12 meses) devem ser sujeitos a uma cuidadosa monitorização contínua, em especial relativamente a: estado cardiovascular, crescimento, apetite, desenvolvimento de novos sintomas psiquiátricos ou agravamento de sintomas psiquiátricos preexistentes.

### **Utilização abusiva**

O seu filho deve ser monitorizado quanto ao risco de utilização não conforme, abuso ou uso para fins recreativos do metilfenidato. O abuso continuado de metilfenidato pode conduzir a tolerância acentuada, dependência psicológica, comportamento anormal e episódios psicóticos. Este medicamento destina-se apenas a si ou ao seu filho. Apenas pode ser prescrito por um médico e, por conseguinte, não deve ser dado a mais ninguém. Poderá ser prejudicial para outras pessoas, mesmo que apresentem os mesmos sintomas que o seu filho.

### **Se <tomar> <utilizar> mais metilfenidato do que deveria**

Caso você ou o seu filho tenham tomado um número excessivo de comprimidos, contacte imediatamente o médico ou o hospital com serviço de urgência mais próximo, referindo a quantidade de comprimidos ingeridos.

Os sinais de sobredosagem podem incluir: vômitos, agitação, tremores, aumento dos movimentos descontrolados, súbitas contrações musculares, convulsões (que podem ser seguidas por coma), sentimentos de extrema felicidade, confusão (confusão grave), alucinações (ver, sentir ou ouvir coisas que não são reais), sudação, rubor, dores de cabeça, febre elevada, alterações nos batimentos cardíacos (abrandamento, aceleração ou ritmo irregular), hipertensão (tensão alta), pupilas dilatadas e secura da boca e do nariz.

### **Caso se tenha esquecido de <tomar> <utilizar> metilfenidato**

<deverá tomar ou dar ao seu filho a dose seguinte, na altura em que deve ser tomada. Nunca tome uma dose a dobrar para compensar <um comprimido> <uma dose> <...> que se esqueceu de tomar.>

### **Se parar de <tomar> <utilizar> metilfenidato**

A administração dos comprimidos não deve ser interrompida abruptamente. Deve seguir cuidadosamente as indicações do seu médico. É necessária uma cuidadosa supervisão durante o processo de interrupção do tratamento, dado que este pode revelar uma depressão ou sobreactividade crónica.

<Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu <médico> <ou> <farmacêutico>.>

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, o metilfenidato pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A probabilidade de sofrer um efeito secundário é a seguinte:

Muito frequentes (mais de 1 em cada 10 pessoas)

Frequentes (mais de 1 em cada 100 pessoas e menos de 1 em cada 10 pessoas)

Pouco frequentes (mais de 1 em cada 1000 pessoas e menos de 1 em cada 100 pessoas)

Raros (mais de 1 em cada 10 000 pessoas e menos de 1 em cada 1000 pessoas)

Muito raros (menos de 1 em cada 10 000 pessoas)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos secundários mais frequentes são nervosismo, dificuldade em dormir e dores de cabeça.

Alguns efeitos secundários podem ser **graves**. Caso sofra algum dos efeitos secundários abaixo referidos ou tenha quaisquer preocupações relativamente a algum deles, **informe o seu médico ou farmacêutico**:

- fortes alterações de humor ou personalidade
- mania
- perturbações psicóticas, incluindo alucinações ou ilusões visuais, tácteis ou auditivas
- palpitações, desfalecimentos inexplicáveis, dores no peito, falta de ar (estes sintomas podem por vezes ser sinais de doença cardíaca)
- paralisia ou dificuldades no movimento ou na visão, dificuldade em falar (podem ser sintomas de vasculite cerebral).

#### **Efeitos sobre o crescimento e a maturação**

Quando utilizado durante um período de tempo prolongado, o metilfenidato pode causar um atraso no crescimento (no aumento do peso e/ou da altura) nalgumas crianças. Por conseguinte, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente a sua altura e peso, ou a altura e peso do seu filho, bem como se estão a fazer uma alimentação saudável. Caso você ou o seu filho não estejam a crescer ou a aumentar de peso como o esperado, o tratamento com metilfenidato poderá ser interrompido durante um curto espaço de tempo.

Outros efeitos secundários incluem:

#### **Infecções e infestações**

Frequentes: nasofaringite

#### **Doenças do sangue e do sistema linfático**

Muito raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Frequência desconhecida: pancitopenia

#### **Doenças do sistema imunitário**

Pouco frequentes: reacções de hipersensibilidade tais como edema angioneurótico, reacções anafilácticas, tumefacção auricular, reacções bolhosas, reacções exfoliativas, urticária, prurido, exantemas e erupção cutânea

### **Doenças do metabolismo e da nutrição\***

Frequentes: anorexia, redução do apetite, redução moderada do crescimento em peso e altura durante a utilização prolongada em crianças\*

### **Perturbações do foro psiquiátrico\***

Muito frequentes: insónia, nervosismo

Frequentes: anorexia, labilidade dos afectos, agressividade\*, agitação\*, ansiedade\*, depressão\*, irritabilidade, comportamento anormal

Pouco frequentes: perturbações psicóticas\*, alucinações auditivas, visuais e tácteis\*, irritação, ideação suicida\*, humor alterado, alterações do humor, agitação, vontade de chorar, tiques\*, agravamento de tiques preexistentes ou síndrome de Tourette\*, hipervigilância, perturbação do sono

Raros: mania\*, desorientação, perturbação da libido

Muito raros: tentativa de suicídio (incluindo suicídio consumado)\*, sintomas depressivos temporários\*, raciocínio anormal, apatia, comportamentos repetitivos, concentração excessiva

Frequência desconhecida: ilusões\*, perturbações do raciocínio\*, estado de confusão

### **Doenças do sistema nervoso**

Muito frequentes: dores de cabeça

Frequentes: tonturas, discinesia, hiperactividade psicomotora, sonolência

Pouco frequentes: sedação, tremor

Muito raros: convulsões, movimentos coreiformes ou atetóides, deficits neurológicos isquémicos reversíveis,

síndrome maligna dos neurolépticos (NMS; as comunicações estão fracamente documentadas e, na maioria dos casos, os doentes estavam também a receber outros medicamentos, de modo que o papel do metilfenidato não é claro)

Frequência desconhecida: distúrbios vasculares cerebrais\* (incluindo vasculite, hemorragias cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, arterite cerebral, oclusão cerebral), crises epilépticas de grande mal\*, enxaquecas

### **Afecções oculares**

Pouco frequentes: diplopia, visão turva

Raros: dificuldades na acomodação visual, midríase, perturbações visuais

### **Cardiopatias\***

Frequentes: arritmia, taquicardia, palpitações

Pouco frequentes: dores no peito

Raros: angina pectoris

Muito raros: paragem cardíaca, enfarte do miocárdio

Frequência desconhecida: taquicardia supraventricular, bradicardia, extra-sístoles ventriculares, extra-sístoles

### **Vasculopatias\***

Frequentes: hipertensão

Pouco frequentes:

Muito raros: arterite e/ou oclusão cerebral, frio nas extremidades, fenómeno de Raynaud

### **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**

Frequentes: tosse, dor faringolaríngea

Pouco frequentes: dispneia

### **Doenças gastrointestinais**

Frequentes: dor abdominal, diarreia, náuseas, desconforto na zona do estômago e vômitos – *{para inclusão no FI de formulações de libertação não modificada:}* “estes sintomas ocorrem habitualmente no início do tratamento e podem ser reduzidos pela ingestão simultânea de alimentos”, boca seca

Pouco frequentes: obstipação

#### **Afecções hepatobiliares**

Pouco frequentes: aumento dos níveis de enzimas hepáticas

Muito raros: função hepática anormal, incluindo coma hepático

#### **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas**

Frequentes: alopecia, prurido, exantema, urticária

Pouco frequentes: edema angioneurótico, reacções bolhosas, reacções exfoliativas

Raros: hiperhidrose, exantema macular, eritema

Muito raros: eritema multiforme, dermatite esfoliativa, dermatite medicamentosa permanente

#### **Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos**

Frequentes: artralgia

Pouco frequentes: mialgia, contracções musculares

Muito raros: câibras musculares

#### **Doenças renais e urinárias**

Pouco frequentes: hematúria

#### **Doenças dos órgãos genitais e da mama**

Raros: ginecomastia

#### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Frequentes: pirexia, atraso no crescimento na utilização prolongada em crianças\*

Pouco frequentes: dores no peito, fadiga

Muito raros: morte súbita cardíaca\*

Frequência desconhecida: desconforto no peito, hiperpirexia

#### **Exames complementares de diagnóstico**

Frequentes: alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca (habitualmente o aumento)\*, redução do peso\*

Pouco frequentes: murmúrio cardíaco\*, aumento dos níveis das enzimas hepáticas

Muito raros: aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina, aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina, diminuição da contagem de plaquetas, contagem anormal de leucócitos

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

...[ ]...

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar, quando aplicável, que as condições abaixo indicadas são preenchidas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado.

### **Informação sobre o Medicamento**

#### Folheto Informativo

Os titulares das AIM devem harmonizar a redacção relevante do Folheto Informativo para que reflecta as alterações propostas no RCM. A redacção do FI acordada pelo CHMP deve ser revista para facilitar a sua leitura pelos doentes, e será de seguida testada com utilizadores.

### **Efeitos cardiovasculares e vasculares cerebrais**

Estudo desenhado para:

- 1) Avaliar a relação entre a utilização de medicamentos para a ADHD e o risco de doença cardiovascular grave em crianças e jovens com idades compreendidas entre os 2 e os 24 anos;
- 2) Avaliar a relação entre a utilização de medicamentos para a ADHD e o risco de doença cardiovascular grave em adultos com idades compreendidas entre os 25 e os 64 anos; e
- 3) Efectuar análises adicionais que sejam relevantes para as pessoas que tomam decisões, tais como médicos, programas estatais de apoio médico, e pais/doentes.

Os titulares das AIM irão avaliar o relatório final do estudo, quando publicado, actualizarão o PGR central e, quando apropriado, o RCM/FI central, de modo a reflectir as novas informações.

### **Citogenética**

Estudo CRIT124D2201 “*Um estudo aberto, controlado por tratamento comportamental, de avaliação dos efeitos do metilfenidato de libertação prolongada (Ritalin LA) sobre a frequência de anomalias citogenéticas em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos com perturbação de hiperactividade e deficiência de atenção*”. O PGR central e, quando apropriado, o RCM/FI central, deve ser actualizado de modo a reflectir as novas informações obtidas neste estudo.

Estudo NCT 00341029 “*Medição de parâmetros citogenéticos em linfócitos de crianças com um diagnóstico de perturbação de hiperactividade e deficiência de atenção (ADHD) e tratadas com metilfenidato ou Adderall*”, efectuado pelo *US National Institute of Environmental Health Sciences* em colaboração com a FDA. Os titulares das AIM irão avaliar o relatório final do estudo, quando publicado, actualizarão o PGR e, quando apropriado, o RCM/FI, de modo a reflectir as novas informações:

### **Crescimento, desenvolvimento e maturação sexual**

Estudo MTA: “*Efeitos da medicação estimulante sobre o crescimento no estudo MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD – Estudo de Tratamento Multimodal da ADHD)*”, acompanhamento efectuado pelo Grupo Cooperativo MTA (*MTA Cooperative Group*). Os titulares das AIM irão avaliar o relatório final do estudo, quando publicado, actualizarão o PGR e, quando apropriado, o RCM/FI, de modo a reflectir as novas informações.

Estudo sobre maturação sexual: um estudo aberto de 2 anos, de longo prazo, prospectivo e iniciado por um investigador, realizado nos EUA com a participação de 150 adolescentes (12-17 anos) com ADHD, com o objectivo de determinar se o tratamento com metilfenidato irá prevenir o tabagismo nesta população. Apesar de o estudo se centrar na prevenção do tabagismo, serão efectuados exames do estágio de Tanner a cada 6 meses durante o acompanhamento de 2 anos, os quais determinarão o

desenvolvimento durante a puberdade para demonstrar se o metilfenidato tem um efeito sobre o crescimento e o desenvolvimento durante a adolescência, em comparação com a norma da população. Os titulares das AIM irão disponibilizar o relatório final do estudo, quando publicado, actualizarão o PGR e, quando apropriado, o RCM/FI, de modo a reflectir as novas informações.

### **Efeitos psiquiátricos**

Os titulares das AIM irão investigar a viabilidade da execução de uma meta-análise do risco de ideação suicida associado à utilização de metilfenidato em crianças e adolescentes com ADHD, com base nos dados dos ensaios clínicos relativos ao metilfenidato que se encontram presentemente disponíveis para os titulares das AIM.

Caso a análise com base nos dados actualmente disponíveis seja considerada viável, os titulares das AIM irão disponibilizar recursos para apoiar a análise e actualizar o PGR de modo a reflectir os resultados.

### **Efeitos da utilização a longo prazo**

Os titulares das AIM comprometeram-se a fornecer uma avaliação detalhada da viabilidade de um estudo de segurança a longo prazo, cientificamente válido, bem desenhado e com a potência adequada, que analise parâmetros específicos relativos aos seguintes resultados:

- i) Resultados adversos cognitivos
- ii) Resultados adversos psiquiátricos (por exemplo, distúrbios de humor, hostilidade e distúrbios psicóticos)

Os titulares das AIM irão ponderar a inclusão de dados predominantemente baseados na UE, e a avaliação da viabilidade irá igualmente comentar sobre quais as fontes de dados externas à UE que poderão ser utilizadas em alternativa. Caso a avaliação da viabilidade demonstre que é possível realizar um estudo cientificamente válido, bem desenhado e com a potência adequada, os titulares das AIM comprometem-se a fornecer um protocolo detalhado do estudo. Será considerada a duração proposta para o acompanhamento individual de pelo menos 5 anos. Durante o acompanhamento de 5 anos, será dada particular atenção à avaliação dos efeitos de uma exposição cumulativa de pelo menos 18 meses. Dado que se trata de um estudo não interventivo, os titulares das AIM não terão controlo sobre a prescrição. A idade proposta para os doentes a iniciar a participação no estudo será a menor possível, desde que consistente com as restrições relativas à idade constantes na rotulagem (i.e. crianças com 6 ou mais anos de idade). O desenho preferido seria um estudo prospectivo de coortes. Os titulares das AIM concordaram em avaliar grupos de comparação adequados.

### **Estudos de utilização do medicamento, incluindo a avaliação de Uso Não Conforme/ Abuso**

Os titulares das AIM comprometeram-se a fornecer todos os dados retrospectivos disponíveis, durante os próximos cinco anos, numa base de revisão anual, relativamente a todos os Estados-Membros em que o metilfenidato seja utilizado, de modo a permitir uma avaliação das alterações a nível da utilização ao longo do tempo. Quando possível, serão utilizadas medições da utilização, incluindo variáveis como a informação sobre a quantidade total utilizada, a idade do doente, o sexo, a dose indicada, a duração da utilização, a continuidade da terapêutica, co-morbilidades, medicamentos concomitantes, dados sobre os padrões de uso e a especialidade do médico. Este compromisso será revisto após 5 anos.

Nos Estados-Membros abrangidos pela base de dados IMS, os titulares das AIM irão também avaliar a utilização não conforme do metilfenidato. Os titulares das AIM irão igualmente considerar métodos alternativos para concluir a revisão da utilização (quando possível), e a utilização não conforme, em Estados-Membros que não se encontram actualmente cobertos por bases de dados multinacionais (abrangendo a UE), tais como a IMS.

### **Ferramentas educacionais**

Os titulares das AIM irão produzir ferramentas completamente harmonizadas de Minimização do Risco que contenham toda a informação importante da secção de Informações Clínicas do RCM central:

- Guia de prescrição para os médicos,
- Listas de verificação para acções a realizar antes da prescrição, bem como para a monitorização contínua, para prescritores e, se possível, para prestadores de cuidados.

### **RPS**

Os titulares das AIM irão harmonizar o plano de publicação dos RPS relativos aos medicamentos que contêm metilfenidato e submeter RPS uma vez por ano, referentes aos seus medicamentos, durante os próximos 3 anos. A periodicidade dos relatórios será revista após este período. A sincronização da submissão dos RPS irá facilitar uma avaliação conjunta e uma resposta harmonizada pelas Autoridades Competentes Nacionais relativamente às actualizações do RCM/FI e do PGR.

### **Planos de Gestão do Risco**

Os titulares da AIM devem incluir, na especificação de segurança central, a tabela central final de riscos identificados e potenciais, tal como foi pedido pelo CHMP.

Os titulares das AIM devem avaliar os riscos potenciais ou recém-identificados, ou informações novas/importantes sobre riscos potenciais ou riscos identificados existentes, no PGR, de forma contínua.