

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
ÎN STATELE MEMBRE**

Titularul autorizației de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin METILFENIDAT

Statul membru (UE/SEE)	Titularul autorizației de introducere pe piață	Denumirea inventată	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
AT - Austria	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	UCB Pharma GmbH Jaquingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	administrare orală

AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
AT - Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	comprimat	administrare orală
AT - Austria	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	comprimat	administrare orală
BE - Belgia	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală

BE - Belgia	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
BE - Belgia	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
BE - Belgia	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
BE - Belgia	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	comprimat	administrare orală
BE - Belgia	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
BE - Belgia	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
BE - Belgia	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	administrare orală
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
BG - Bulgaria	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

CY - Cipru	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
CY - Cipru	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
CY - Cipru	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
CS – Republica Cehă	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	comprimat	administrare orală
CS – Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
CS – Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
CS – Republica Cehă	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
DK - Danemarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrare orală

DK - Danemarca	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
DK - Danemarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5 mg	Comprimate	Orală
DK - Danemarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	10 mg	Comprimate	Orală
DK - Danemarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	20 mg	Comprimate	Orală
DK - Danemarca	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	Orală
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20 mg	Comprimate	Orală
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10, 20, 30, 40 mg	Capsule tari cu eliberare modificată	Orală
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5, 10, 20 mg	Comprimate	Orală

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Comprimat	Orală
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20, 30, 40 mg	Capsule tari cu eliberare modificată	orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	comprimat	administrare orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	comprimat	administrare orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	comprimat	administrare orală
ES - Spania	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ES - Spania	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală

ES - Spania	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 54 mg comprimidos de liberación prolongada	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ES - Spania	JANSEN CILANG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 18 mg comprimidos de liberación prolongada	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 5 mg comprimidos	5 mg	comprimate	administrare orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 10 mg comprimidos	10 mg	comprimate	administrare orală
ES - Spania	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	OMOZIN 20 mg comprimidos	20 mg	comprimate	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 5 mg comprimidos	5mg	Comprimate	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg comprimidos	10 mg	Comprimate	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg comprimidos	20 mg	Comprimate	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 10 mg cápsulas de liberación prolongada	10 mg	comprimate cu eliberare prelungită	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 20 mg cápsulas liberación prlongada	20 mg	comprimate cu eliberare prelungită	administrare orală

ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GmbH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ES - Spania	Medice Arzneimittel Putter GmbH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
ET – Estonia	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
FI - Finlanda	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FI - Finlanda	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FI - Finlanda	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FI - Finlanda	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FI - Finlanda	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
FI - Finlanda	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
FI - Finlanda	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	comprimat	orală

FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	comprimat	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	comprimat	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	capsulă cu eliberare prelungită, tare	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	capsulă cu eliberare prelungită, tare	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	capsulă cu eliberare prelungită, tare	orală
FI - Finlanda	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	capsulă cu eliberare prelungită, tare	orală
FR - Franța	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FR - Franța	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală

FR - Franța	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FR - Franța	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
FR - Franța	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10mg	comprimat	orală
FR - Franța	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20mg	comprimat	orală
FR - Franța	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5mg	comprimat	orală
FR - Franța	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală

FR - Franța	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
FR - Franța	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
FR - Franța	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10mg	comprimat	orală
FR - Franța	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20mg	capsulă cu eliberare modificată	orală
FR - Franța	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30mg	capsulă cu eliberare modificată	orală
FR - Franța	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40mg	capsulă cu eliberare modificată	orală
HU - Ungaria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10mg	comprimat	orală
HU - Ungaria	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20mg	capsule cu eliberare prelungită	orală

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

IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	Orală
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	Orală
IE - Irlanda	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	Orală
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
LV – Letonia	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
LV – Letonia	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10mg	comprimate	orală
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
LT – Lituania	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală

PT - Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrație orală
PT - Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrație orală
PT - Portugalia	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Administrație orală
PT - Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Administrație orală
PT - Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Administrație orală
PT - Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Administrație orală
PT - Portugalia	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	Comprimat	Administrație orală

PT - Portugalia	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Comprimat	Administrare orală
PT - Portugalia	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Comprimat	Administrare orală
RO România	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Comprimate filmate cu eliberare prelungită	
RO România	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Comprimate filmate cu eliberare prelungită	
RO România	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Comprimate filmate cu eliberare prelungită	orală
SE – Suedia	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18, 27 36, 54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
SE – Suedia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10, 20, 30 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	Orală
SE – Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10, 20, 30, 40 mg	10 mg – comprimat 20, 30, 40 mg – capsulă cu eliberare modificată, tare	orală

SE – Suedia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym	5, 10, 20 mg	comprimat	orală
SE – Suedia	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5, 10, 20, 30, 40 mg	5, 10, 20 mg – comprimat 10, 20, 30, 40 – capsulă cu eliberare prelungită, tare	orală
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE MODIFICATĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE MODIFICATĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE MODIFICATĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ

UK – Regatul Unit	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18MG	COMPRIMAT CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36MG	COMPRIMAT CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54MG	COMPRIMAT CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27MG	COMPRIMAT CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE PRELUNGITĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ

UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE PRELUNGITĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE PRELUNGITĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40MG	CAPSULĂ CU ELIBERARE PRELUNGITĂ, TARE	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN-STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	5MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	10MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ
UK – Regatul Unit	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E-08755, SPAIN	TRANQUILYN	20MG	COMPRIMAT	ADMINISTRARE ORALĂ

IS Islanda	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
IS Islanda	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
IS	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	Orală
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Comprimat	Orală
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Comprimat	Orală
IS Islanda	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Comprimat	Orală
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Comprimat	Orală
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală

IS	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10. mg	Comprimat	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE – Germany	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11.56 mg	Comprimat	Orală
DE – Germany	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5. mg	Comprimat	Orală
DE – Germany	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală
DE – Germany	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20. mg	Comprimat	Orală
DE –	Medice	Medikid 10mg	11.56 mg	Comprimat	Orală

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

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10. mg	Comprimat	Orală

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20. mg	Comprimat	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20. mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală
DE - Germania	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare	Orală

DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
DE - Germania	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40. mg	Capsulă cu eliberare prelungită, tare	Orală
EL - Grecia	JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICAL S.A.C.I EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121 Tel: +30-210-6140061 Fax: +30-210-6140072	CONCERTA®	18 MG 36 MG 54 MG	COMPRIMATE CU ELIBERARE PRELUNGITĂ	ORALĂ
EL - Grecia	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 MG/TAB 10 MG/TAB 20 MG/TAB	COMPRIMATE	ORALĂ
EL - Grecia	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10, 20, 30 mg	Capsule cu eliberare modificată, tari	ORALĂ
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Comprimat 30	Orală
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimat cu eliberare prelungită 30	Orală
IT	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Comprimat cu eliberare prelungită 100	Orală
MT - Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10mg	comprimat	orală

MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare.	orală
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare.	orală
MT - Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Capsulă cu eliberare modificată, tare.	Orală
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
MT - Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
NL – Țările de Jos	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11;1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	capsule cu eliberare modificată	orală
NL - Țările de Jos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	capsule cu eliberare modificată	orală

Jos	33 ; 4822 NK BREDA/NL				
NL - Țările de Jos	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 30 mg Capsule	30 mg	capsule cu eliberare modificată	orală
NL - Țările de Jos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Methylfenidaat HCl AET 10 mg	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Pharmachemie B.V.; Swensweg 5; 2003 RN HAARLEM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg PCH	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX HILLEGOM/NL	Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co. KG); Van-der-Smisse- Strasse 1; 22767 HAMBURG/ Germany	Tifinidat	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 18 mg	18 mg	comprimate cu eliberare prelungită	orală
NL - Țările de Jos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 27 mg	27 mg	comprimate cu eliberare prelungită	orală
NL - Țările de Jos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 36 mg	36 mg	comprimate cu eliberare prelungită	orală

NL - Țările de Jos	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	comprimate cu eliberare prelungită	orală
NL - Țările de Jos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	comprimate	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	capsule cu eliberare modificată	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	capsule cu eliberare modificată	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	capsule cu eliberare modificată	orală
NL - Țările de Jos	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	capsule cu eliberare modificată	orală

NO Norvegia	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18mg 27mg 36 mg 54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
NO Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	comprimat	orală
NO Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	comprimat	orală
NO - Norvegia	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	comprimat	orală
NO	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg 20 mg 30 mg	capsulă cu eliberare modificată, tare	orală
NO	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	(10 mg - comprimat) (20 mg, 30 mg, 40 mg - capsulă cu eliberare modificată, tare)	orală
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg 20 mg 30 mg 40 mg	comprimat cu eliberare prelungită	orală
NO	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg 10 mg 20 mg	comprimat	orală

PL – Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
PL – Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
PL - Polonia	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	comprimat	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	comprimat	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	comprimat	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	capsulă cu eliberare prelungită	administrare orală

PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	capsulă cu eliberare prelungită	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	capsulă cu eliberare prelungită	administrare orală
PL - Polonia	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	capsulă cu eliberare prelungită	administrare orală
LU	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Comprimate	Orală
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	comprimate	orală

LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	comprimate	orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Comprimate	orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Capsule	Orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Capsule	Orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Capsule	Orală
LU	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 MG	Capsule	Orală
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală
SI	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Comprimate cu eliberare prelungită	Administrare orală

SK – Slovakia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
SK – Slovakia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală
SK – Slovakia	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Comprimat cu eliberare prelungită	administrare orală

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere

La 22 iunie 2007, Comisia Europeană a înaintat o sesizare către CHMP în temeiul articolului 31 din Directiva 83/2001/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele care conțin metilfenidat. Comisia Europeană a considerat că este necesară evaluarea unor îngrijorări legate de siguranța la administrare, inclusiv unele boli cardiovasculare și cerebrovasculare posibil asociate cu tratamentul cu metilfenidat.

Metilfenidatul este disponibil în Europa de decenii pentru tratarea tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) la copiii cu vârsta mai mare de 6 ani. Este un medicament de tip amfetaminic cu regim controlat, care impune restricții legate de prescrierea și manipularea sa.

Metilfenidatul este indicat în cadrul unui program cuprinzător de tratament al tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pentru copii cu vârsta mai mare de 6 ani, în cazurile în care numai măsurile recuperatorii sunt insuficiente. Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui specialist în tulburări comportamentale ale copilăriei. Tratamentul medicamentos este de regulă întrerupt în timpul pubertății sau după aceasta.

Tulburarea de hiperactivitate / deficitul de atenție este definit de simptome „centrale”, cum ar fi lipsa atenției, hiperactivitatea sau impulsivitatea. Tulburarea de hiperactivitate / deficitul de atenție survine de regulă alături de alte tulburări (comorbidități), cum ar fi comportamentul provocator/sfidător, tulburările de conduită, tulburările de învățare, anxietate, depresie, boala ticurilor și sindromul Tourette. Deși criteriile diagnostice pentru tulburarea de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) exclud copiii cu tulburări de dezvoltare, cum ar fi sindromul Asperger, unii clinicieni argumentează că acestea pot coexista.

Copiii cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pot dezvolta unele probleme, cum ar fi scăderea respectului de sine, tulburări emoționale și sociale. Tulburarea de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) poate influența sever și educația copilului. Pentru unii dintre acești copii, tratamentul cu metilfenidat, alături de alte forme de tratament nemedicamentos, pot reduce simptomele de hiperactivitate și pot îmbunătăți calitatea vieții. Semnele de tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pot persista până în adolescență sau la vârsta adultă și se pot asocia cu persistența unor probleme emoționale și sociale, șomaj, criminalitate și abuzul de substanțe.

2. Siguranța la administrare - rezumat

Reglementările referitoare la diferitele produse medicamentoase care conțin metilfenidat sunt eterogene între diferitele state membre ale UE. Caracterul eterogen privește atât disponibilitatea diferitelor produse în statele membre, cât și informațiile disponibile referitoare la produs pentru diferitele produse disponibile.

Evaluarea siguranței la administrare în procedura curentă este axată în principal pe următoarele îngrijorări care pot fi asociate cu tratamentul cu metilfenidat: riscuri cardiovasculare, riscuri cerebrovasculare, tulburări psihiatrice, carcinogeneză, efecte asupra creșterii și efecte ale tratamentului pe termen lung. Aceste preocupări sunt discutate individual în următoarele secțiuni.

Informațiile referitoare la produs pentru majoritatea produselor conțin unele elemente cheie referitoare la îngrijorările menționate anterior și legate de metilfenidat. Totuși, exercițiul de armonizare între toate aceste produse diferite este unul dintre scopurile principale ale procedurii curente în vederea asigurării aceluiași nivel de protecție a sănătății în toate statele membre în care sunt autorizate produsele care conțin metilfenidat.

2.1 Riscul cardiovascular

2.1.a Date din studii clinice

În general, datele cu privire la riscurile cardiovasculare provenite din toate studiile clinice asupra produselor care conțin metilfenidat au demonstrat că principalele reacții adverse cardiovasculare raportate au fost hipertensiunea, creșterea frecvenței cardiace sau aritmii (predominant tahicardie) și prelungirea intervalului QT. Analiza datelor furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață a demonstrat un efect extrem de variabil al metilfenidatului asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace. În cazurile în care au fost furnizate analize ale antecedentelor personale patologice sau ale medicațiilor simultane, acestea nu au furnizat suficiente dovezi pentru identificarea unor factori de risc previzibili pentru efectele cardiovasculare ale metilfenidatului.

Metilfenidatul are un efect bine documentat asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace (creșterea pulsului, creșterea tensiunii arteriale și tahicardia sunt reacții adverse cunoscute ale metilfenidatului, fiind incluse în informațiile referitoare la produs).

Deși datele furnizate sugerează că la majoritatea pacienților aceste efecte sunt reversibile la întreruperea tratamentului, există încă insuficiente date atât asupra dimensiunii efectului metilfenidatului asupra tensiunii arteriale și asupra frecvenței cardiace, cât și asupra influenței acestor efecte în cazul tratamentului pe termen lung sau asupra consecințelor clinice asupra sistemului cardiovascular.

2.1.b Date provenite din raportări spontane

În timpul procedurii, s-a solicitat titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să furnizeze datele provenite din raportări spontane. Datele transmise privind riscul de boli cardiovasculare au acoperit un interval larg de perioade de raportare. Deși majoritatea raportărilor privesc copiii și adolescenții, a existat un număr neașteptat de mare de raportări pentru adulți (în cazurile în care s-a raportat și vârsta) pentru toate reacțiile adverse esențiale.

În general, reacțiile adverse cardiovasculare raportate au fost reprezentate predominant de aritmii cardiace (inclusiv tahicardie), hipertensiune, asistolie, ischemie, prelungirea intervalului QT, fiind uneori raportată moartea subită a pacientului. Când s-a raportat și indicația, principala indicație a fost reprezentată de tulburarea de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD), existând însă o proporție semnificativă a raportărilor pentru alte indicații.

Din datele furnizate, nu a reieșit niciun tipar consecvent pentru dozarea sau timpul până la apariția reacției adverse.

A fost identificat un semnal de alarmă referitor la siguranța la administrare în cadrul fenomenului Raynaud, CHMP fiind de părere că există suficiente dovezi pe baza datelor raportate pentru a suspecta o relație de cauzalitate între administrarea metilfenidatului și aceste reacții adverse. Prin urmare, s-a solicitat tuturor titularilor de autorizații de introducere pe piață să includă fenomenul Raynaud în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele care conțin metilfenidat.

2.1.c Date preclinice

Datele preclinice transmise referitoare la riscul de tulburări cardiovasculare sugerează că metilfenidatul nu influențează canalele de potasiu cu activare rapidă a influxului corector de ioni (care joacă un rol important în excitabilitatea neuronală și frecvența cardiacă) sau asupra duratei potențialelor de acțiune. Totuși, a fost apreciat ca plauzibil un efect simpatomimetic asupra sistemului cardiovascular. În plus, au existat unele dovezi preclinice în sensul susținerii unui efect direct al metilfenidatului asupra structurii țesutului cardiac. Analiza literaturii de specialitate și a datelor epidemiologice a condus la aceeași concluzie.

2.1.d Cianoza

Pe baza datelor preclinice sau provenite din studii clinice, nu există dovezi pentru creșterea riscului de cianoză la administrarea de metilfenidat. Raportările furnizate după comercializarea produselor au inclus cazuri de cianoză centrală, periferică sau nespecificată. Informațiile referitoare la produs pentru majoritatea medicamentelor din UE care conțin metilfenidat conțin avertismente legate de administrarea la pacienții cu boli cardiace și includ multe dintre bolile pentru care s-a raportat cianoza ca reacție adversă posibilă în secțiunea 4.8. Terminațiile reci și fenomenul Raynaud sunt de asemenea incluse ca reacții adverse posibile în secțiunea 4.8 pentru unele dintre rezumatele caracteristicilor produselor care conțin metilfenidat. S-a solicitat titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să includă acești termeni în informațiile referitoare la produs pentru toate produsele la care nu sunt enunțate aceste informații. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor monitoriza raportările de cianoză pentru următoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranță (RPAS) și le vor include ca termeni-țintă pentru monitorizarea ulterioară.

În concluzie, referitor la riscul cardiovascular, acesta este recunoscut ca un risc potențial. Din acest motiv, CHMP a solicitat accentuarea în cadrul informațiilor referitoare la produs a recomandării de evaluare înainte de tratament a pacienților și asupra screeningului și monitorizării pacienților pe durata tratamentului cu aceste produse (a se consulta anexa III). În plus, CHMP a solicitat și folosirea ulterioară a unei abordări consecvente și structurate pentru a evalua informațiile referitoare la siguranța în administrare în cadrul rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță (RPAS) și în cadrul planurilor de gestionare a riscurilor. Mai mult, pe măsură ce rezultatele studiilor în curs concentrate pe aceste aspecte vor fi disponibile, acestea se vor remite spre evaluare conform solicitării CHMP (a se consulta anexa IV).

2.2 Riscul cerebrovascular

Nu au existat raportări din studiile preclinice referitoare la acest risc.

Majoritatea evenimentelor cerebrovasculare din studiile clinice au făcut referire la migrene, cu o incidență crescută în grupurile sub tratament cu metilfenidat comparativ cu grupurile placebo. În studiile clinice nu au fost raportate alte evenimente referitoare la tulburări cerebrovasculare la copii.

Revizuirea de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață a datelor spontane provenite după comercializarea produselor a identificat că principalele evenimente cardiovasculare raportate spontan au fost: accident cerebrovascular, accident vascular cerebral, infarct cerebral și ischemie cerebrală, alături de câteva alte evenimente raportate. Au existat cazuri inconfundabile fără antecedente cerebrovasculare, care au raportat infarcte cerebrale și ocluzia arterei cerebrale; ocluzia arterei cerebrale drepte și evenimente ischemice cerebrale. Datele furnizate sugerează că evenimentele au survenit în timpul tratamentului cu dozele recomandate.

În cele din urmă, conform recomandării CHMP, secțiunile relevante din informațiile referitoare la produs sunt modificate pentru armonizarea informațiilor referitoare la siguranța la administrare din perspectiva riscului cerebrovascular. CHMP a solicitat, de asemenea, folosirea ulterioară a unei abordări consecvente și structurate pentru a evalua informațiile referitoare la siguranța în administrare în cadrul rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță (RPAS) și în cadrul planurilor de gestionare a riscurilor. În plus, pe măsură ce rezultatele studiilor în curs concentrate pe aceste aspecte vor fi disponibile, acestea se vor remite spre evaluare conform solicitării CHMP (a se consulta anexa IV).

2.3 Riscul psihiatric

Reacțiile adverse psihiatrice de interes deosebit ale metilfenidatului raportate din studiile clinice au inclus agresiunea, comportamentul violent, psihozele, mania, iritabilitatea și suicidul. Acolo unde au fost furnizate, informațiile asupra încetării tratamentului cu metilfenidat sugerează că metilfenidatul poate juca un rol cauzal în apariția unor tulburări psihiatrice severe.

Majoritatea reacțiilor adverse psihiatrice de interes raportate spontan au constatat în comportament anormal, raționament anormal, mânie, ostilitate, agresiune, agitație, ticuri, iritabilitate, anxietate, plâns,

depresie, somnolență, agravarea tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD), hiperactivitate psihomotorie, tulburări emoționale, mânie, nervozitate, tulburări psihotice, labilitate, idee morbidă, tulburare obsesiv-compulsivă, modificări/tulburări de personalitate, neliniște, stări confuzionale, halucinații, letargie, paranoia și idee suicidară.

Revizuirea datelor preclinice din răspunsuri a identificat că metilfenidatul induce modificări comportamentale pe modele animale, în principal sub forma hiperactivității și comportamentelor stereotipale.

Literatura de specialitate sugerează, de asemenea, că metilfenidatul poate exacerba tulburările psihiatrice la pacienții cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD). Au fost de asemenea notate dificultățile legate de determinarea efectelor metilfenidatului în majoritatea studiilor, din cauza comorbidității tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) cu alte tulburări psihiatrice.

Revizuirea tuturor datelor disponibile a identificat că termenii „concentrare excesivă” și „comportament repetitiv” au o specificitate mai bună și reflectă efectele observate ale metilfenidatului, și vor trebui incluse ca posibile reacții adverse în cadrul informațiilor despre produs. În plus, rezultatele studiului în curs de desfășurare referitor la suicid vor fi transmise în momentul în care sunt disponibile, iar titularii autorizațiilor de introducere pe piață și-au asumat responsabilitatea pentru investigarea tulburărilor psihiatrice într-un studiu ulterior pe termen lung.

2.4 Efectele asupra creșterii

Au existat unele dovezi pe baza studiilor preclinice care au demonstrat influența metilfenidatului asupra unora dintre parametrii de creștere și maturitate sexuală și asupra hormonilor asociați, precum și toxicitatea asupra dezvoltării. Aceste concluzii nu au fost totuși unitare în toate studiile analizate.

Studiile clinice finalizate au prezentat o gamă de concluzii legate de efectele metilfenidatului asupra creșterii și maturizării sexuale. Literatura este contradictorie în ceea ce privește efectele metilfenidatului asupra creșterii și maturizării sexuale. Studiile în curs asupra creșterii și maturizării sexuale ar trebui să furnizeze date valide asupra acestor posibile riscuri.

În general, se poate concluziona că mecanismul cauzal exact al efectelor metilfenidatului asupra creșterii este incert. Informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin metilfenidat conțin avertismente asupra acestui aspect în secțiunea 4.4 a rezumatului caracteristicilor produsului. Textul diferă între diferiții titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață, dar recomandarea de evaluare la inițierea tratamentului și de monitorizare a creșterii este comună pentru majoritatea produselor.

Prin urmare, CHMP a fost de acord că, pentru a asigura minimalizarea oricărui efect asupra creșterii vor trebui implementate îmbunătățite și armonizate, ghiduri de monitorizare (frecvența de monitorizare, metoda de măsurare) și măsuri corective, atât în rezumatul caracteristicilor produsului, cât și în prospectul acestuia. În plus, CHMP a solicitat și efectuarea unor noi studii asupra impactului pe termen lung asupra dezvoltării. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață și-au luat acest angajament.

2.5 Leucemia

Descoperirile recente dintr-un studiu caz-control au indicat un posibil risc crescut de leucemie limfocitară la administrarea de metilfenidat, iar titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li s-a solicitat să investigheze suplimentar acest risc. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au transmis datele care susțin poziția că nu ar exista dovezi preclinice sau clinice care să sugereze un risc semnificativ carcinogen asociat cu administrarea metilfenidatului. Metilfenidatul poate avea o oarecare activitate carcinogenă non-genotoxică în ficatul de cobai; totuși, analizele umane limitate nu sugerează că această activitate este reproductibilă la oamenii expuși la dozele terapeutice.

Studiul retrospectiv caz-control publicat recent privind observațiile legate de prescriere pentru peste 35 000 de pacienți nu a indicat asocierea nici moderată, nici intensă între administrarea de metilfenidat și riscul de cancer la copii pentru niciuna dintre cele 18 afectări maligne definite. Acest studiu unic ridică un potențial semnal de risc de leucemie la administrarea metilfenidatului în pofida limitărilor descoperirilor, așa cum sunt ele prezentate de autori și de titularii autorizațiilor de introducere pe piață. Un studiu de carcinogeneză în curs de derulare ar putea oferi răspunsuri după finalizarea sa. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor transmite spre evaluare rezultatele, atunci când acestea vor deveni disponibile. CHMP a concluzionat că sunt susținute inițiativele curente pentru a investiga în continuare eventualele riscuri de carcinogeneză asociată metilfenidatului.

2.6 Efectele tratamentului pe termen lung

Au fost prezentate unele dovezi preclinice sugerând că există efecte diferențiate pentru tratamentul cu metilfenidat acut comparativ cu cel cronic asupra exprimării genelor implicate în plasticitatea neuronală, un efect diferențiat asupra exprimării receptorilor neurotransmițătorilor centrali al expunerii la metilfenidat pentru copii comparativ cu adulți și un efect al tratamentului efectuat în adolescență asupra supraviețuirii noilor celule cerebrale.

Lăsând deoparte aspectele legate de creștere, există insuficiente date farmaco-epidemiologice despre efectele tratamentului pe termen lung cu metilfenidat în UE, în raport cu riscurile cardiovasculare, cerebrovasculare, psihiatrice, carcinogene sau orice alte riscuri pe termen lung.

Este unanim acceptat (din revizuirea datelor din literatura de specialitate) că siguranța la administrare pe termen lung și eficacitatea metilfenidatului nu au fost demonstrate definitiv în studii concepute și conduse adecvat.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață și-au luat angajamentul să investigheze fezabilitatea unui studiu pe termen lung asupra dezvoltării copiilor și să furnizeze un protocol de studiu, conform cerinței CHMP.

2.7 Administrarea fără indicație/administrarea eronată/abaterile de la indicații

Din datele transmise, a fost identificat un risc semnificativ de administrare fără indicație, de administrare eronată sau de abateri de la indicații. Reviziile cumulative au demonstrat că într-o mare parte din cazurile analizate după comercializare, medicamentul a fost prescris pentru indicații care nu priveau tulburarea de hiperactivitate / deficitul de atenție. Unele dintre acestea erau chiar pentru boli în care existau avertismente sau contraindicații pentru administrarea metilfenidatului.

Administrarea metilfenidatului nu este indicată la pacienții care prezintă semne de tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD), dar care nu au fost diagnosticați definitiv. Prin urmare, este necesară consolidarea informațiilor referitoare la produs și întărirea recomandărilor pentru medicii care prescriu medicamentul asupra administrării corecte. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață și-au luat angajamentul să distribuie materiale educaționale care să ghideze medicii care prescriu medicamentul.

În plus, titularii autorizațiilor de introducere pe piață s-au angajat să efectueze studii de utilizare a produsului în toate statele membre ale UE pentru a identifica proporția administrărilor eronate, conform cerințelor CHMP.

2.8 Sarcina și alăptarea

Siguranța la administrare a medicamentelor care conțin metilfenidat în timpul sarcinii și alăptării a fost evaluată de CHMP și discutată în grupul de lucru pentru siguranța la administrare (SWP) în decembrie 2008. În general, nu au existat semne sugestive pentru un efect teratogen la animale. Rezumatul caracteristicilor produsului a fost modificat corespunzător.

3. Discuții generale asupra siguranței la administrare și concluzii

Această evaluare științifică asupra metilfenidatului a revizuit datele legate de siguranța la administrare disponibile din studii clinice, studii preclinice, raportări spontane și literatura de specialitate.

Obiectivul principal a fost riscul cardiovascular al produsului pentru copii, dar au fost evaluate suplimentar și alte riscuri: riscul cerebrovascular, efectul asupra creșterii și efectul tratamentului pe termen lung, riscul psihiatric și posibilul risc de leucemie.

În urma discuțiilor cu CHMP, s-a convenit că este în continuare nevoie de date legate de administrarea pe termen lung pentru eventualele efecte ale metilfenidatului asupra evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare. În plus, este nevoie de date suplimentare pentru a evalua atât efectele psihiatrice, cât și efectele asupra creșterii și dezvoltării copiilor. Prin urmare, este nevoie ca aceste informații să fie clare pentru medicii care prescriu medicamentul și pentru public, prin accentuarea formulărilor din informațiile referitoare la produs, pentru aceste produse. În plus, studiile clinice care investighează aceste aspecte sunt încă în curs de derulare, rapoartele finale urmând a fi prezentate autorităților de reglementare. Mai mult, titularii autorizațiilor de introducere pe piață s-au angajat să investigheze efectele pe termen lung asupra dezvoltării copiilor. În această privință, vor fi furnizate date și de către studiile în curs de derulare dedicate maturizării sexuale.

În ceea ce privește riscul de suicid, titularii autorizațiilor de introducere pe piață s-au angajat să folosească informațiile disponibile pentru efectuarea unei meta-analize a rezultatelor disponibile din diferite studii clinice.

În plus, sunt necesare măsuri de reducere a riscului pentru a identifica și evalua în continuare eventualele riscuri. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață și-au luat acest angajament.

Concluziile acestei evaluări au fost concretizate în propunerea CHMP de întărire și armonizare a informațiilor referitoare la produs, cu includerea unor date de monitorizare pretratament și posttratament, actualizarea secțiunilor din rezumatul caracteristicilor produsului dedicate contraindicațiilor și avertismentelor, armonizarea informațiilor asupra reacțiilor adverse, verificarea posologiei și modului de administrare, actualizarea informațiilor legate de administrarea în timpul sarcinii și al alăptării.

Actualizările propuse pentru rezumatul caracteristicilor produsului au reflectat modificări similare în prospect. Prospectul va fi testat din punct de vedere al accesibilității pentru utilizator, iar rezultatele vor fi transmise către autoritățile de reglementare.

În plus, armonizarea procedurilor de transmitere a rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță (RPAS) și a planurilor de gestionare a riscurilor de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață va garanta că informațiile legate de siguranța la administrare sunt evaluate simultan de statele membre prin PhVWP și se va asigura astfel continuitatea procedurii de armonizare.

4. Beneficiu/risc

Luând în considerare toate aceste elemente, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu/risc pentru medicamentele care conțin metilfenidat în tratamentul tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD), la copiii cu vârsta mai mare de șase ani, este considerat favorabil și a recomandat menținerea autorizațiilor de introducere pe piață conform modificărilor rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului (stabilite în anexa III) pentru produsele medicamentoase la care se face referire în anexa I.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTULUI

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea făcută de Comisia Europeană în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru medicamentele care conțin metilfenidat.
- Comitetul a analizat toate datele disponibile transmise referitoare la siguranța în administrare a medicamentelor care conțin metilfenidat.
- Comitetul a evaluat raportul beneficiu/risc pentru medicamentele care conțin metilfenidat în tratamentul tulburării de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pentru copiii cu vârsta mai mare de 6 ani și la adolescenții din UE. A fost inclusă evaluarea impactului riscurilor de boli cardiovasculare, cerebrovasculare și psihiatrice asupra raportului beneficiu/risc. Riscul de carcinogeneză, efectele asupra creșterii și efectele tratamentului pe termen lung au fost de asemenea evaluate.
- CHMP a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele care conțin metilfenidat trebuie să includă aceleași informații legate de administrare și prin urmare a recomandat armonizarea secțiunilor relevante ale rezumatelor caracteristicilor produselor și prospectelor acestora. Mai mult, a recomandat armonizarea planurilor de gestionare a riscurilor pentru aceste produse.

În consecință, CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele la care se face referire în anexa I și pentru care modificările la secțiunile relevante pentru rezumatele caracteristicilor produselor și prospecte sunt evidențiate în anexa III.

ANEXA III

**AMENDAMENTE LA REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ȘI PROSPECT**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD)

Metilfenidatul este indicat ca parte a unui program amplu de tratament al tulburărilor de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) la copii cu vârsta de cel puțin 6 ani în cazul în care măsurile corective singure s-au dovedit insuficiente. Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui specialist în tulburările comportamentale întâlnite la copii. Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu criteriile DSM-IV sau cu ghidurile în ICD-10 și trebuie să aibă la bază o anamneză și o evaluare completă a pacientului. Diagnosticul nu poate fi stabilit doar pe baza prezenței unui sau mai multor simptome.

Etiologia specifică a acestui sindrom este necunoscută și diagnosticarea nu se poate face cu un singur test de diagnostic. Diagnosticarea adecvată necesită folosirea resurselor medicale și psihologice specializate, precum și a resurselor educaționale și sociale.

Un program amplu de tratament include de obicei metode psihologice, educaționale și sociale, precum și farmacoterapie și are ca scop stabilizarea copiilor cu un sindrom comportamental caracterizat prin simptome ce pot include antecedente cronice de incapacitate de concentrare a atenției pe o perioadă mai lungă de timp, neatenție, labilitate emoțională, impulsivitate, hiperactivitate moderată și severă, semne neurologice minore și EEG anormal. Capacitatea de învățare poate să fie sau nu afectată.

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat la toți copiii cu ADHD și decizia de administrare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare completă a severității și cronicității simptomelor copilului relaționate cu vârsta acestuia.

Plasamentul educațional adecvat este esențial și, în general, este necesară și intervenția psihosocială. Atunci când metodele corective se dovedesc insuficiente, decizia de a prescrie un stimulent trebuie să se bazeze pe o evaluare riguroasă a severității simptomelor copilului. Administrarea de metilfenidat trebuie făcută întotdeauna în conformitate cu indicația pentru care există aprobare și în conformitate cu ghidurile de prescriere/diagnosticare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui specialist în tulburările comportamentale întâlnite la copii și/sau adolescenți.

Evaluarea înainte de tratament

Înainte de prescrierea medicamentului, este necesară o evaluare cardiovasculară inițială ce include măsurarea tensiunii arteriale și a pulsului. Trebuie să existe un istoric complet pentru documentarea medicației concomitente care să conțină tulburările sau simptomele medicale și psihice co-morbide din trecut sau din prezent, antecedentele familiale de moarte cardiacă subită sau deces inexplicabil și înregistrarea corectă pe un grafic de creștere a înălțimii și a greutății înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Monitorizarea continuă

Creșterea, funcțiile cardiovasculară și psihică trebuie monitorizate permanent (vezi și pct. 4.4).

- Tensiunea arterială și pulsul trebuie trecute într-un grafic statistic de creștere la fiecare ajustare a dozei și, ulterior, cel puțin o dată la 6 luni;
- Înălțimea, greutatea și apetitul alimentar trebuie măsurate cel puțin o dată la 6 luni și trebuie să se regăsească într-un grafic de creștere;

- Apariția tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente trebuie monitorizate la fiecare ajustare a dozei și, ulterior, cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită.

Pacienții trebuie monitorizați pentru evaluarea riscului de abatere de la tratament, administrare necorespunzătoare și dependență de metilfenidat.

Stabilirea treptată a dozei

Este necesară o atentă stabilire treptată a dozei la începutul tratamentului cu metilfenidat. Stabilirea treptată a dozei trebuie începută de la cea mai mică doză posibilă.

Pot fi disponibile și alte concentrații ale acestui medicament sau alte medicamente care conțin metilfenidat.

Doza zilnică maximă de metilfenidat este de [se va completa la nivel național, după caz]

[Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să descrie conversia dozei (între diferitele formulări) și etapele ajustării treptate a dozei care sunt relevante pentru formulările și concentrațiile propriului medicament care conține metilfenidat, în fiecare RCP pentru metilfenidat din UE]

Utilizarea pe termen lung (peste 12 luni) la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării pe termen lung a metilfenidatului nu au fost evaluate sistematic în cadrul studiilor clinice controlate. Tratamentul cu metilfenidat nu trebuie și nu este necesar să se prelungească pe o perioadă de timp nedefinită. Tratamentul cu metilfenidat este de obicei întrerupt în timpul pubertății sau după încheierea acesteia. Medicul care decide să folosească metilfenidatul pe o perioadă mai lungă (peste 12 luni) la copiii și adolescenții cu ADHD trebuie să reevalueze periodic utilitatea folosirii pe termen lung a medicamentului pentru fiecare pacient în parte prin stabilirea unor perioade de probă fără medicație pentru a putea evalua funcționalitatea pacientului în absența farmacoterapiei. Se recomandă ca tratamentul cu metilfenidat să se întrerupă cel puțin o dată pe an (de preferință în timpul vacanțelor școlare) pentru a evalua starea copilului. Se poate constata un progres susținut când medicamentul este întrerupt temporar sau permanent.

Reducerea dozei și întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie oprit dacă simptomele nu se ameliorează după o ajustare adecvată a dozei pe parcursul unei perioade de o lună. Dacă se produce o agravare paradoxală a simptomelor sau dacă apar alte evenimente adverse grave, doza trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt.

Adulți

Metilfenidatul nu are aprobare pentru utilizare în cazul adulților cu ADHD. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Vârstnici

Metilfenidatul nu trebuie utilizat în cazul pacienților vârstnici. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Metilfenidatul nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

4.3 Contraindicații

- Sensibilitate cunoscută la metilfenidat sau la oricare dintre excipienți
- Glaucom
- Feocromocitom

- Pe perioada tratamentului cu inhibitori neselectivi, ireversibili de monoaminooxidază (MAO) sau după cel puțin 14 zile de la întreruperea acestor medicamente, datorită riscului de producere a crizelor hipertensive (vezi pct. 4.5)
- Hipertiroidism sau tireotoxicoză
- Diagnostic sau antecedente de depresie severă, anorexie nervoasă/tulburări anorexice, tendințe suicidare, simptome psihotice, tulburări severe de dispoziție, manie, schizofrenie sau tulburări de personalitate de tip psihopatic/borderline
- Diagnostic sau antecedente de tulburare (afectivă) bipolară (Tipul I) episodică și severă (care nu este bine controlată)
- Tulburări cardiovasculare preexistente, inclusiv hipertensiune arterială severă, insuficiență cardiacă, boală ocluzivă arterială, angină pectorală, afecțiuni cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic, cardiomiopatii, infarct miocardic, aritmii cardiace care pot pune viața în pericol și canalopatii (afecțiuni cauzate de disfuncții ale canalelor de ioni)
- Tulburări cerebrovasculare preexistente, anevrism cerebral, anomalii vasculare, inclusiv vasculită sau accident vascular cerebral

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat la toți copiii cu ADHD și decizia de administrare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare completă a severității și cronicității simptomelor copilului raportate la vârsta acestuia.

Utilizarea pe termen lung (peste 12 luni) la copii și adolescenți

Profilul de eficacitate și siguranță în cazul folosirii pe termen lung a metilfenidatului nu a fost evaluat sistematic în cadrul studiilor clinice controlate. Tratamentul cu metilfenidat nu trebuie și nu este necesar să se prelungească pe o perioadă de timp nedefinită. Tratamentul cu metilfenidat este de obicei întrerupt în timpul pubertății sau după încheierea acesteia. Pacienții în terapie pe termen lung (adică, peste 12 luni) trebuie monitorizați cu atenție în conformitate cu instrucțiunile de la punctele 4.2 și 4.4 cu privire la funcția cardiovasculară, creșterea, apetitul, apariția tulburărilor psihice *de novo* sau agravarea celor preexistente. Tulburările psihice ce trebuie monitorizate sunt descrise mai jos și includ (dar nu se limitează la) ticuri vocale sau motorii, comportament ostil sau agresiv, agitație, anxietate, depresie, psihoză, manie, iluzii, iritabilitate, lipsa spontaneității, retragere în sine și perseverență excesivă.

Medicul care decide să folosească metilfenidatul pe o perioadă mai lungă (peste 12 luni) la copiii și adolescenții cu ADHD trebuie să reevalueze periodic utilitatea folosirii pe termen lung a medicamentului la fiecare pacient în parte prin stabilirea unor perioade de probă fără medicație pentru a putea evalua funcționalitatea pacientului în absența farmacoterapiei. Se recomandă ca tratamentul cu metilfenidat să se întrerupă cel puțin o dată pe an (de preferință în timpul vacanțelor școlare) pentru a evalua starea copilului. Se poate constata un progres susținut când medicamentul este întrerupt temporar sau permanent.

Utilizarea la adulți

Metilfenidatul nu are aprobare pentru utilizare în cazul adulților cu ADHD. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Utilizarea la vârstnici

Metilfenidatul nu trebuie folosit la vârstnici. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Folosirea la copii cu vârsta sub 6 ani

Metilfenidatul nu trebuie folosit în cazul copiilor cu vârsta sub 6 ani. Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la acest grup de vârstă.

Funcția cardiovasculară

Pacienților care sunt luați în considerare pentru tratament cu medicații stimulante trebuie să li se facă o anamneză completă (inclusiv evaluarea antecedentelor familiale de moarte cardiacă subită sau deces inexplicabil sau aritmie malignă) și un examen clinic obiectiv pentru a evalua prezența afecțiunilor cardiace, precum și alte evaluări cardiace suplimentare de specialitate, dacă rezultatele inițiale sugerează astfel de antecedente sau afecțiuni. Pacienții la care apar simptome precum palpitații, dureri toracice puternice, sincope inexplicabile, dispnee sau alte simptome care sugerează afecțiuni cardiace care survin pe perioada tratamentului cu metilfenidat, trebuie să fie supuși de îndată unor evaluări cardiace de specialitate.

Analiza datelor obținute în urma studiilor clinice cu metilfenidat la copiii și adolescenții cu ADHD a demonstrat că pacienții cărora li s-a administrat metilfenidat au prezentat frecvent o creștere de peste 10 mmHg a tensiunii sistolice și diastolice față de pacienții din grupul de control. Consecințele clinice pe termen scurt și pe termen lung ale acestor efecte cardiovasculare la copii și adolescenți nu sunt cunoscute, dar, în urma rezultatelor obținute în studiile clinice, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției complicațiilor clinice. **Se recomandă precauție în tratarea pacienților a căror stare clinică determinată de boli coexistente poate fi afectată de creșterea tensiunii arteriale sau a pulsului.** Vezi punctul 4.3 pentru lista afecțiunilor în care tratamentul cu metilfenidat este contraindicat.

Funcția cardiovasculară trebuie monitorizată cu atenție. Tensiunea arterială și pulsul trebuie înregistrate pe un grafic statistic de creștere la fiecare ajustare a dozei, iar, ulterior, cel puțin la un interval de 6 luni.

Folosirea metilfenidatului este contraindicată în cazul anumitor tulburări cardiace preexistente, **cu excepția cazurilor în care s-a obținut acordul pentru administrare din partea unui specialist în cardiologie pediatrică (vezi punctul 4.3).**

Moarte subită și anomalii cardiace structurale preexistente sau alte afecțiuni cardiace grave

Moartea subită a fost raportată în asociere cu utilizarea stimulamentelor sistemului nervos central la copiii tratați cu doze uzuale, dintre care unii prezentau anomalii cardiace structurale sau alte probleme cardiace grave. Deși chiar și numai problemele cardiace grave pot implica un risc crescut de moarte subită, produsele stimulante nu sunt recomandate la copiii sau adolescenții cu anomalii cardiace structurale, cardiomiopatie, tulburări grave ale ritmului cardiac sau alte probleme cardiace grave care pot cauza o vulnerabilitate crescută față de efectele simpatomimetice ale medicamentelor stimulante.

Utilizarea inadecvată și evenimentele cardiovasculare

Utilizarea inadecvată a stimulamentelor sistemului nervos central poate fi asociată cu moarte subită și alte evenimente adverse cardiovasculare grave.

Tulburări cerebrovasculare

Vezi punctul 4.3 unde sunt enumerate tulburările cerebrovasculare în care este contraindicat tratamentul cu metilfenidat. Pacienții cu factori de risc suplimentari (antecedente de afecțiuni cardiovasculare, medicație concomitentă pentru creșterea tensiunii) trebuie monitorizați la fiecare vizită cu privire la semnele și simptomele neurologice care pot apare după începerea tratamentului cu metilfenidat.

Vasculita cerebrală pare să fie o reacție idiosincronică foarte rară care apare în urma expunerii la metilfenidat. Există puține date care să sugereze că pacienții cu un risc mai mare pot fi identificați iar declanșarea inițială a simptomelor poate fi primul indiciu al unei probleme clinice co-existente. Diagnosticul precoce, pe baza unui grad mare de suspiciune, poate permite întreruperea imediată a

metilfenidatului și începerea tratamentului adecvat. Așadar, diagnosticul trebuie luat în considerare la toți pacienții la care se observă noi simptome neurologice compatibile cu ischemia cerebrală pe perioada tratamentului cu metilfenidat. Aceste simptome pot include cefalee severă, amorțeală, slăbiciune, paralizie și dificultăți de coordonare, de vedere, de vorbire, de limbaj sau de memorie.

Tratamentul cu metilfenidat nu este contraindicat în cazul pacienților cu paralizie cerebrală hemiplegică.

Tulburări psihice

Co-morbiditatea afecțiunilor psihice în ADHD este frecvent întâlnită și trebuie luată în considerare când se prescriu medicamente stimulante. În cazul apariției simptomelor psihice sau a exacerbării afecțiunilor psihice preexistente, tratamentul cu metilfenidat trebuie administrat doar dacă beneficiul depășește riscurile potențiale pentru pacient.

Apariția sau agravarea tulburărilor psihice trebuie monitorizată la fiecare ajustare a dozei, ulterior cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită; în unele cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului.

Exacerbarea simptomelor psihotice sau maniacale preexistente

În cazul pacienților psihotici, administrarea de metilfenidat poate exacerba simptomele tulburărilor comportamentale și ale tulburărilor de gândire.

Apariția de noi simptome psihotice sau maniacale

Simptomele psihotice apărute în urma tratamentului (halucinații vizuale/tactile/auditive și iluzii) sau mania la copiii și adolescenții fără antecedente de afecțiuni psihotice sau manie pot fi cauzate de metilfenidat administrat în doze uzuale. Dacă apar simptome psihotice sau maniacale, trebuie luată în considerare o posibilă relație cauzală cu metilfenidatul și poate fi necesară întreruperea tratamentului.

Agresivitatea sau comportamentul ostil

Apariția sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile pot fi cauzate de tratamentul cu stimulante. Pacienții tratați cu metilfenidat trebuie monitorizați îndeaproape cu privire la apariția sau agravarea comportamentelor agresive sau ostile la inițierea tratamentului, la fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită. Medicii trebuie să evalueze necesitatea ajustării regimului terapeutic la pacienții care prezintă modificări comportamentale.

Tendințe suicidare

Pacienții care prezintă apariția ideății suicidare și a comportamentului suicidar pe perioada tratamentului pentru ADHD trebuie evaluați imediat de către medicul curant. Trebuie acordată atenție exacerbării afecțiunilor psihice co-existente și posibilității ca tratamentul cu metilfenidat să aibă un rol cauzal. Poate fi necesar tratamentul afecțiunilor psihice co-existente și trebuie avută în vedere posibilitatea întreruperii tratamentului cu metilfenidat.

Ticuri

Metilfenidatul este asociat cu declanșarea sau exacerbarea ticurilor motorii și verbale. De asemenea, a fost raportată agravarea sindromului Gilles de la Tourette. Trebuie evaluate antecedentele familiale, iar evaluarea clinică a ticurilor sau a sindromului Gilles de la Tourette la copii trebuie făcută înainte de administrarea metilfenidatului. Pacienții trebuie monitorizați regulat și trebuie observate apariția sau agravarea ticurilor pe parcursul tratamentului cu metilfenidat.

Monitorizarea trebuie să aibă loc la fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin o dată la 6 luni sau la fiecare vizită.

Anxietate, agitație sau stare de tensiune

Metilfenidatul este asociat cu agravarea stărilor preexistente de anxietate, agitație sau tensiune. Evaluarea clinică a anxietății, a agitației și a stării de tensiune trebuie să preceadă administrarea de metilfenidat și pacienții trebuie să fie **monitorizați regulat pentru urmărirea apariției sau a**

aggravării acestor simptome pe perioada tratamentului, la fiecare ajustare a dozei și apoi cel puțin o dată la 6 luni sau la fiecare vizită.

Forme ale tulburării bipolare

O atenție deosebită trebuie acordată utilizării metilfenidatului în tratamentul ADHD la pacienții cu tulburări bipolare comorbide (inclusiv în tulburarea bipolară tip I netratată sau alte forme ale tulburării bipolare), datorită riscului apariției unui episod mixt/maniacal la acești pacienți. Înainte de începerea tratamentului cu metilfenidat, pacienții cu simptome depresive comorbide trebuie evaluați corespunzător pentru a determina dacă există riscul apariției tulburării bipolare; evaluările trebuie să includă o anamneză psihică detaliată, inclusiv antecedente familiale de suicid, tulburare bipolară și depresie. **O monitorizare continuă adecvată este esențială în cazul acestor pacienți (vezi mai sus ‘Tulburări psihice’ și pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor la fiecare ajustare a dozei iar apoi cel puțin o dată la 6 luni și la fiecare vizită.**

Creșterea

În cazul folosirii metilfenidatului pe termen lung la copii au fost raportate o reducere relativă a creșterii în greutate și o întârziere a creșterii.

Efectele metilfenidatului asupra înălțimii și greutateii finale nu se cunosc în prezent și sunt încă în studiu.

Creșterea trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului cu metilfenidat: înălțimea, greutatea și apetitul alimentar trebuie înregistrate cel puțin o dată la 6 luni și trebuie să se regăsească într-un grafic de creștere. Ar putea fi necesară întreruperea tratamentului în cazul pacienților care nu cresc sau care nu cresc corespunzător în înălțime sau în greutate.

Convulsii

Metilfenidatul trebuie utilizat cu precauție la pacienții epileptici. Metilfenidatul poate coborî pragul convulsivant la pacienții cu antecedente convulsive, la pacienții cu antecedente de anomalii EEG în absența convulsiilor și rar la pacienții fără antecedente de convulsii și anomalii EEG. Dacă frecvența convulsiilor crește sau dacă se declanșează convulsii noi, tratamentul cu metilfenidat trebuie întrerupt.

Dependența, folosirea inadecvată sau abaterea de la tratament

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la riscurile ce pot apărea în urma abaterilor de la tratament, a folosirii inadecvate și a dependenței de metilfenidat.

Metilfenidatul trebuie folosit cu atenție în cazul pacienților cu antecedente de dependență de alcool sau de medicamente, datorită potențialului de dependență, folosire inadecvată sau abatere de la tratament

Dependența cronică de metilfenidat poate duce la toleranță marcată și dependență psihologică cu grade variate de comportamente anormale. Se pot produce episoade psihotice manifeste, mai ales ca răspuns la dependența parenterală.

Vârsta pacienților, prezența factorilor de risc pentru tulburările apărute datorită dependenței de substanțe (cum ar fi tulburarea comportamentală sau tulburarea de opoziție-sfidare co-morbidă și tulburarea bipolară), dependența de substanțe din trecut sau din prezent, toate acestea trebuie luate în considerare când se stabilește un tratament pentru ADHD. Se recomandă precauție în cazul pacienților instabili emoțional, precum cei cu antecedente de dependență de medicamente sau de alcool, deoarece acești pacienți pot să-și crească doza din proprie inițiativă.

Pentru pacienții dependenți de substanțe care prezintă un risc mare, este posibil ca metilfenidatul sau alte stimulante să nu fie potrivite și în acest caz trebuie avut în vedere tratamentul cu medicamente nestimulante.

Întreruperea tratamentului

Este necesară o supraveghere atentă când se întrerupe administrarea medicamentului, deoarece aceasta poate scoate la iveală o depresie sau o supraactivitate cronică. La unii pacienți este necesară monitorizarea pe termen lung.

Este necesară o supraveghere atentă atunci când se întrerupe folosirea abuzivă a medicamentului, deoarece se poate produce o depresie severă.

Oboseala

Metilfenidatul nu trebuie utilizat pentru prevenirea sau tratamentul stărilor normale de oboseală.

Excipienți: intoleranță la galactoză/zahăr [a se completa la nivel național, după caz]

Acest medicament conține lactoză: pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține zahăr: pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de sucroză-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Alegerea formulării de metilfenidat

Alegerea formulării medicamentului care conține metilfenidat trebuie să fie făcută de medicul curant pentru fiecare pacient în parte și în funcție de durata dorită a efectului.

Detectarea drogurilor

Acest medicament conține metilfenidat, care poate induce rezultate fals pozitive la testele de diagnostic pentru amfetamine, mai ales în cazul screening-ului prin metode imunologice.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu există experiență privind utilizarea metilfenidatului la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Efecte hematologice

Siguranța tratamentului pe termen lung cu metilfenidat nu este pe deplin cunoscută. În cazul apariției leucopeniei, trombocitopeniei, anemiei sau a altor modificări, inclusiv a celor care indică afecțiuni hepatice sau renale grave, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului.

Potențial de producere a obstrucției gastro-intestinale [a se completa la nivel național, după caz]

Deoarece comprimatul de {Nume inventat} nu se deformează și nu își modifică forma în tractul gastro-intestinal (GI), în mod normal nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni preexistente severe de îngustare GI (patologică sau iatrogenă) sau în cazul pacienților cu disfagie sau probleme semnificative de ingerare a comprimatelor. Au fost raportate cazuri rare de simptome obstructive în cazul pacienților cu stricturi apărute în asociere cu ingestia medicamentelor cu formulări nedeformabile cu eliberare prelungită.

Deoarece comprimatul de {Nume inventat} este dintre cele cu eliberare prelungită, acest trebuie administrat doar pacienților care pot să înghită comprimatul întreg. Pacienții trebuie informați despre faptul că {Nume inventat} trebuie înghițit întreg, cu ajutorul lichidelor. Comprimatele nu trebuie mestecate, rupte sau sfărâmate. Medicamentul este conținut într-o peliculă neabsorbabilă concepută special pentru a elibera medicamentul într-un ritm controlat. Învelișul comprimatului este eliminat din corp, pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă se întâmplă să observe în scaun ceva asemănător unui comprimat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu se cunoaște modul în care metilfenidatul poate afecta concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul asocierii metilfenidatului cu alte medicamente, mai ales cu cele cu indice terapeutic îngust.

Metilfenidatul nu este metabolizat de citocromul P450 într-o măsură relevantă clinic. Nu se așteaptă ca inductorii sau inhibitorii citocromului P450 să aibă un impact relevant asupra farmacocineticii metilfenidatului. Pe de altă parte, enantiomerii d- și l- ai metilfenidatului nu inhibă în mod relevant izoenzimele 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A ale citocromului P450.

Totuși, există raportări care indică faptul că metilfenidatul poate inhiba metabolizarea anticoagulantelor cumarinice, al anticonvulsivantelor (de exemplu fenobarbital, fenitoină, primidonă) și al unor antidepresive (triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei). La inițierea sau oprirea tratamentului cu metilfenidat, poate fi necesară ajustarea dozei pentru medicamentele deja administrate și determinarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor (sau pentru cumarinice, timpul de coagulare).

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente antihipertensive

Metilfenidatul poate scădea eficacitatea medicamentelor folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Utilizarea împreună cu medicamentele care cresc tensiunea arterială

Se recomandă administrarea cu precauție a metilfenidatului împreună cu alte medicamente care au, de asemenea, potențial de creștere a tensiunii arteriale (vezi și paragrafele despre afecțiunile cardiovasculare și cerebrovasculare de la pct. 4.4)

Datorită posibilității producerii unei crize hipertensive, metilfenidatul este contraindicat la pacienții în tratament (în prezent sau în cele 2 săptămâni anterioare) cu inhibitori MAO neselectivi, ireversibili (vezi pct. 4.3).

Utilizarea împreună cu alcoolul

Alcoolul poate exacerba reacțiile adverse asupra SNC ale medicamentelor psihoactive, inclusiv ale metilfenidatului. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să evite consumul de alcool în timpul tratamentului.

Utilizarea împreună cu anestezicele halogenate

Există riscul creșterii bruște a tensiunii arteriale în timpul intervenției chirurgicale. Dacă intervenția este planificată, tratamentul cu metilfenidat nu trebuie administrat în ziua intervenției.

Utilizarea împreună cu agonști alfa₂-adrenergici cu acțiune centrală (de exemplu clonidina)

Au fost raportate evenimente adverse grave, inclusiv moarte subită, în cazul administrării concomitente cu clonidina. Nu a fost evaluată sistematic siguranța utilizării metilfenidatului în asociere cu clonidina sau cu alți agonști alfa₂-adrenergici cu acțiune centrală.

Utilizarea cu medicamente dopaminergice

Se recomandă precauție în cazul administrării metilfenidatului împreună cu medicamente dopaminergice, inclusiv antipsihotice. Deoarece acțiunea predominantă a metilfenidatului este creșterea valorilor dopaminei extracelulare, metilfenidatul poate fi asociat cu interacțiuni farmacodinamice atunci când este administrat concomitent cu agonști dopaminergici direcți și indirecti (inclusiv antidepresivele triciclice și DOPA) sau cu antagoniști dopaminergici, inclusiv antipsihotice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate referitoare la utilizarea metilfenidatului la femeile gravide.

Au fost semnalate în cadrul raportărilor spontane cazuri de toxicitate cardiorespiratorie neonatală, în special detresă respiratorie și tahicardie fetală.

Studiile la animale au arătat doar toxicitate asupra funcției de reproducere la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea metilfenidatului în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care se decide că amânarea tratamentului poate reprezenta un risc mai mare pentru sarcină.

Alăptarea

Metilfenidatul a fost regăsit în laptele matern al unei femei tratate cu metilfenidat.

A fost raportat un caz cu un sugar care a avut o scădere nespecifică în greutate pe perioada expunerii, dar și-a revenit și a început să ia în greutate după ce mama a întrerupt tratamentul cu metilfenidat. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu metilfenidat având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metilfenidatul poate provoca amețeală, somnolență și tulburări vizuale, inclusiv dificultăți de acomodare, diplopie și vedere încețoșată. Acesta poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu aceste efecte posibile și trebuie să li se recomande ca în cazul în care sunt afectați să evite activitățile potențial periculoase, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă toate reacțiile adverse la medicament (RAM) observate în cursul studiilor clinice, raportările spontane după punerea pe piață a {Nume inventat} și acelea care au fost raportate cu alte formulări de clorhidrat de metilfenidat. Dacă frecvențele de apariție ale RAM la {Nume inventat} și la formulări de clorhidrat de metilfenidat au fost diferite, s-a utilizat frecvența cea mai mare din ambele baze de date.

Estimarea frecvenței:

foarte frecvente ($\geq 1/10$)

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

foarte rare ($< 1/10000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Nazo-faringită				
Tulburări hematologice și limfatice					Anemie, Leucopenie, Trombocitopenie, Purpură trombocitopenică	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, precum edem angioneurotic, reacții anafilactice, tumefacții auriculare, afecțiuni buloase, afecțiuni exfoliative, urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, și erupții			
Tulburări metabolice și de nutriție*		Anorexie, scăderea apetitului alimentar, Reducerea moderată a creșterii în înălțime și în greutate, în cazul administrării prelungite la copii *				
Tulburări psihice*	Insomnie, Nervozitate	Anorexie, Labilitate afectivă, Agresivitate*, Agitație*, Anxietate*, Depresie*, Iritabilitate, Comportament anormal	Tulburări psihotice*, Halucinații auditive, vizuale și tactile*, Furie, Ideeație suicidară*, Modificări ale dispoziției, schimbări bruște ale dispoziției, Neliniște,	Manie*, Dezorientare, tulburări ale libidoului	Tentative de suicid (inclusiv suicid reușit)*, Stare depresivă trecătoare*, Gândire anormală, Apatie, Conduită repetitivă,	Iluzii*, Tulburări de gândire*, Stări confuzionale, Au fost descrise cazuri de abuz și dependență, mai ales în cazul formulărilor cu eliberare

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			Tristețe copleșitoare, Ticuri*, Agravarea ticurilor preexistente în cadrul sindromului Gilles de la Tourette*, Hipervigilență, Tulburări ale somnului		Hiperconcentrare	imediată.
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală, Diskinezie, Hiperactivitate psihomotorie, Somnolență	Sedare, Tremor		Convulsii, Mișcări coreo-atetozice, Deficit neurologic ischemic reversibil, Sindrom neurolpetic malign (SNM; Raportările au fost slab documentate și în majoritatea cazurilor, pacienții erau tratați și cu alte medicamente, astfel că rolul metilfenidatului este neclar).	Tulburări cerebrovasculare* (inclusiv vasculită, hemoragii cerebrale, accidente cerebrovasculare, arterită cerebrală, ocluzie cerebrală), Convulsii tip grand mal*, Migrenă
Tulburări oculare			Diplopie, Vedere încețoșată	Dificultăți de acomodare vizuală, Midriază, Tulburări vizuale		
Tulburări cardiace *		Aritmie, Tahicardie, Palpitații	Durere toracică	Angină pectorală	Stop cardiac, infarct miocardic	Tahicardie supraventriculară, Bradicardie, Extrasistole

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
						ventriculare, Extrasistole
Tulburări vasculare *		Hipertensiune arterială			Arterită și/sau ocluzie cerebrală, Tegumente reci, Fenomenul Raynaud	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, Durere faringolaringiană	Dispnee			
Tulburări gastro-intestinale		Dureri abdominale, Diaree, Greață, Discomfort abdominal și vărsături [a se completa la nivel național, după caz] - ”acestea apar de obicei la începutul tratamentului și pot fi atenuate prin aportul concomitent de alimente”, Xerostomie.	Constipație			
Tulburări hepatobiliare			Creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice		Funcție hepatică anormală, inclusiv comă hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, Prurit, Eruptii cutanate tranzitorii, Urticarie	Edem angioneurotic, Afecțiuni buloase, Afecțiuni exfoliative	Hiperhidroză, Eruptii cutanate maculare, Eritem	Eritem polimorf, Dermatită exfoliativă, Erupție fixă medicamentoasă	
Tulburări musculo-scheletice și		Artralgie	Mialgie, Spasme musculare		Crampe musculare	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament					
	Frecvență					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
ale țesutului conjunctiv						
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie			
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, Retard de creștere pe perioada utilizării prelungite la copii *	Durere toracică, Oboseală,		Deces cardiac subit*	Disconfort toracic, Hiperpirexie
Investigații diagnostice		Modificări ale tensiunii arteriale și ale pulsului (de obicei o creștere) *, Pierdere în greutate*	Murmur cardiac *, Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice		Fosfatază alcalină plasmatică crescută, Bilirubină plasmatică crescută, Scăderea numărului trombocitelor, Număr de leucocite anormal	

* Vezi pct. 4.4

4.9 Supradozaj

În tratamentul pacienților pentru supradozaj, trebuie luată în considerare eliberarea prelungită a metilfenidatului din această formulare.

Semne și simptome

Supradozajul acut, datorat în principal suprastimulării sistemului nervos central și a celui simpatic, se poate manifesta prin vărsături, agitație, tremur, hipereflexie, spasme musculare, convulsii (care pot fi urmate de comă), euforie, confuzie, halucinații, delir, transpirație, înroșirea feței, cefalee, hiperpirexie, tahicardie, palpitații, aritmii cardiace, hipertensiune arterială, midriază și uscarea mucoaselor.

Tratament

Nu există un antidot specific în cazul supradozajului cu metilfenidat.

Tratamentul constă în instituirea măsurilor adecvate de susținere.

Pacientul trebuie protejat împotriva vătămarilor auto-induse și împotriva stimulilor externi care ar putea agrava suprastimularea preexistentă. Dacă semnele și simptomele nu sunt prea severe și dacă pacientul este conștient, conținutul gastric poate fi evacuat prin inducerea vărsăturilor sau prin lavaj gastric. Înainte de efectuarea lavajului gastric, trebuie controlate agitația și convulsiile dacă acestea sunt prezente și trebuie protejate căile respiratorii. Alte măsuri pentru detoxifiere intestinală includ administrarea de cărbune activat și a unui laxativ. În caz de intoxicație severă, trebuie administrată o doză de benzodiazepină, ajustată cu atenție, înainte de efectuarea lavajului gastric.

Trebuie instituită terapia intensivă pentru menținerea schimburilor adecvate circulatorii și respiratorii; pot fi necesare proceduri externe de răcire în caz de hiperpirexie.

Nu a fost stabilită eficacitatea dializei peritoneale sau a hemodializei extracorporeale în caz de supradozaj cu metilfenidat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

În studiile de carcinogenitate la șoareci și șobolani, extinse pe toată durata de viață, s-a înregistrat un număr crescut de tumori hepatice maligne numai la șoarecii masculi. Nu se cunoaște importanța pentru om a acestor descoperiri.

Metilfenidatul nu a afectat performanțele reproductive sau fertilitatea la doze egale cu multiplii mici ai dozei clinice.

Dezvoltarea embrionară/fetală în cursul sarcinii

Metilfenidatul nu este considerat a fi teratogen la șobolani și iepuri. S-au observat toxicitate fetală (adică, pierderea totală a puilor abia fățați) și toxicitate maternă la doze toxice pentru mamă.

PROSPECTUL

...[]...

1. CE ESTE METILFENIDATUL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

...[]...

Metilfenidatul este utilizat la tratarea tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) la adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau mai mari, atunci când utilizarea doar a măsurilor nefarmaceutice se dovedește insuficientă.

Metilfenidatul trebuie utilizat în combinație cu alte forme de tratament, ca parte a unui program complet de tratament. Un program complet de tratament include în general măsuri de ordin psihologic, educațional și social, precum și farmacoterapie, având ca scop stabilizarea copiilor cu ADHD care prezintă simptome ce pot include antecedente cronice de lipsă a concentrării, distragerea atenției, instabilitate emoțională, impulsivitate, hiperactivitate moderată până la severă, simptome neurologice minore și electroencefalogramă (EEG) anormală. Capacitatea de învățare poate fi afectată sau nu. Diagnosticarea se poate face numai pe baza prezenței uneia sau mai multor simptome. Un diagnostic adecvat necesită utilizarea unor resurse medicale și psihologice, educaționale și sociale specializate.

Tratamentul cu metilfenidat trebuie să fie inițiat și continuat numai sub supravegherea unui specialist în tulburări comportamentale la copii și/sau adolescenți

Tratamentul cu metilfenidat nu este indicat pentru toți copiii cu ADHD, iar decizia de utilizare a medicamentului trebuie să fie fundamentată de o analiză foarte atentă a severității și cronicității simptomelor pe care le prezintă copilul în raport cu vârsta acestuia. Metilfenidatul trebuie să fie întotdeauna utilizat în conformitate cu indicațiile autorizate și cu orientările privind prescrierea/diagnosticul.

...[]...

2. Înainte să luați metilfenidat

...[]...

Nu luați metilfenidat dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- sunteți alergic (hipersensibil) la metilfenidat sau la oricare alt ingredient al metilfenidatului.
- aveți glaucom (presiune oculară ridicată)
- aveți feocromocitom (o tumoră a glandei suprarenale)
- luați medicamente cunoscute ca inhibitori de monoamino-oxidază (IMAO) pentru tratarea depresiei sau ați luat IMAO în ultimele 14 zile
- aveți probleme tiroidiene
- suferiți de anorexia nervosa sau afecțiuni legate de anorexie
- suferiți de depresie, tulburări de dispoziție, manii sau aveți gânduri suicidare
- prezentați simptome psihotice, schizofrenie sau tulburări de personalitate borderline/psihopatie.
- ați fost diagnosticat sau există antecedente de tulburări bipolare (afective) severe și episodice (de tip I)
- aveți probleme cardiace, cum ar fi antecedente de atac de cord, ritm cardiac neregulat, dureri și disconfort toracic, insuficiență cardiacă, boli cardiace sau probleme semnificative în ceea ce privește structura sau funcția inimii prezente la naștere
- aveți o tensiune arterială foarte ridicată sau prezentați o îngustare a vaselor sanguine, rezultând eventual în dureri ale brațelor și picioarelor
- ați suferit o afecțiune cerebrovasculară cum ar fi un accident vascular, anevrism cerebral sau anormalități vasculare, inclusiv vasculită cerebrală

Metilfenidatul nu este autorizat spre utilizare la adulții cu ADHD.

Metilfenidatul nu trebuie administrat copiilor cu vârste mai mici de 6 ani sau persoanelor în vârstă, deoarece siguranța și beneficiile utilizării medicamentului în aceste grupe de vârstă nu au fost încă stabilite.

Aveți grijă deosebită când utilizați metilfenidat și informați medicul în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- i s-a spus să ia aceste comprimate pe o perioadă mai lungă de 12 luni (a se vedea punctul 3 de mai jos, cu privire la utilizarea de lungă durată)
- intră în perioada de pubertate (anii adolescenței)
- va înceta în scurt timp să ia metilfenidat deoarece medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze copilul în ceea ce privește depresia
- are o boală cardiacă sau alte probleme cardiace grave
- a suferit crize (convulsii, epilepsie) sau EEG (scanări ale creierului, electroencefalograme) efectuate au fost anormale
- are hipertensiune arterială
- are probleme hepatice sau renale
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați tulburări psihiatrice
- are ticuri verbale sau de mișcare (tresăriri repetate, greu de controlat ale oricăror părți ale corpului sau repetarea sunetelor sau a cuvintelor)
- vede, aude sau simte lucruri care nu sunt acolo (halucinații)
- crede lucruri care nu sunt adevărate (iluzii)
- pare neobișnuit de suspicios (paranoia)
- manifestă schimbări bruște de dispoziție, cum ar fi gânduri rapide sau impulsive urmate de un sentiment de iritabilitate sau retragere emoțională și socială
- are gânduri sau acte suicidare
- se simte deprimat sau vinovat
- se simte agitat, anxios sau încordat
- manifestă apariția unui comportament agresiv sau ostil sau înrăutățirea unui astfel de comportament

Informați medicul înainte de tratament în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre simptomele de mai sus.

Verificările care trebuie efectuate de către medicul dumneavoastră înainte de începerea tratamentului cu metilfenidat:

Pentru a putea decide dacă metilfenidatul este un medicament indicat pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, medicul va discuta cu dumneavoastră următoarele aspecte:

- cu privire la orice medicamente pe care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră le luați
- cu privire la orice alte afecțiuni medicale (de exemplu, afecțiuni cardiace) pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sau care pot exista în familie
- dacă există antecedente familiale de deces subit inexplicabil
- cu privire la cum vă simțiți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, de exemplu, dacă sunteți emoțional, aveți gânduri stranie sau dacă ați avut astfel de sentimente în trecut
- cu privire la orice probleme de sănătate mintală/psihiatrice/comportamentale pe care dumneavoastră, copilul sau alți membrii ai familiei dumneavoastră le aveți sau le-ți avut în trecut. Medicul va discuta în mod special cu dumneavoastră cu privire la riscul ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să suferiți o tulburare bipolară (afectivă), ceea ce implică verificarea antecedentelor psihiatrice, inclusiv a antecedentelor familiale privind suicidul, tulburările bipolare și depresia.
- medicul va măsura greutatea, înălțimea, ritmul cardiac și tensiunea arterială a dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră și va înregistra într-o fișă aceste aspecte
- dacă în familie există antecedente de ticuri

Este important să furnizați toate informațiile, pentru ca medicul dumneavoastră să poată decide dacă metilfenidatul este medicamentul indicat pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Medicul poate decide dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră trebuie să vi se facă și alte analize înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați acest medicament.

Administrarea altor medicamente

Vă rugăm să informați medicul sau farmacistul dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente care se eliberează fără rețetă.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați alte medicamente, metilfenidatul poate afecta eficiența acțiunii celorlalte medicamente sau poate provoca reacții adverse. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați oricare dintre următoarele medicamente, informați medicul înainte de a lua metilfenidat:

- inhibitori non-selectivi, ireversibili de monoamino-oxidază (MAO) (utilizați în tratamentul depresiei)
- agenți vasopresori (medicamente care pot determina creșterea tensiunii arteriale)
- medicamente utilizate pentru reducerea tensiunii arteriale, spre exemplu clonidină, guanetidină, verapamil, propranolol etc.
- anumite remedii de tuse și răceală care conțin ingrediente care afectează tensiunea arterială, ceea ce înseamnă că trebuie să întrebați farmacistul atunci când cumpărați orice astfel de produse
- medicamente pentru depresie, inclusiv amitriptilină, imipramină și fluoxetină, paroxetină
- medicamente pentru epilepsie (anticonvulsive) (de exemplu, fenobarbital, fenitoină, primidonă etc.)
- medicamente care subțiază sângele pentru prevenirea formării de cheaguri (anticoagulante, de exemplu, warfarină)
- medicamente dopaminergice, inclusiv antipsihotice

Dacă, în cazul unei intervenții chirurgicale, este preconizată utilizarea unui anestezic halogenat (un anumit tip de anestezic), dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați metilfenidat în ziua intervenției, din cauza riscului de creștere subită a tensiunii arteriale în timpul operației.

Teste antidoping

Acest medicament poate cauza un rezultat pozitiv la testul privind consumul de droguri.

Dacă aveți orice fel de îndoieli cu privire la includerea oricăroră dintre medicamentele pe care le luați dumneavoastră sau copilul dumneavoastră în lista de mai sus, întrebați medicul sau farmacistul înainte de a lua metilfenidat.

{Pentru includere în prospectul formulelor de metilfenidat cu eliberare nemodificată:}

„Folosirea metilfenidatului cu alimente și băuturi

Administrarea metilfenidatului cu alimente poate ameliora durerile de stomac, senzația de rău sau vărsăturile.”

Folosirea metilfenidatului cu alcool

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să consumați alcool în timpul administrării acestui medicament, deoarece alcoolul poate înrăutăți reacțiile adverse. Nu uitați că anumite alimente și medicamente conțin alcool.

Sarcina și alăptarea

Informați medicul sau farmacistul înainte de a utiliza metilfenidat dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți:

- activ sexual. Doctorul dumneavoastră va discuta metodele contraceptive cu dumneavoastră.
- însărcinată sau considerați că ați putea fi însărcinată. Doctorul dumneavoastră va decide dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră puteți folosi metilfenidat.
- alăptați sau preconizați acest lucru. Există puține informații conform cărora metilfenidatul este transmis în laptele matern uman. Prin urmare, medicul va decide dacă dumneavoastră sau fiica dumneavoastră puteți alăpta în timp ce utilizați metilfenidat.

Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Administrarea metilfenidatului poate provoca amețeală, somnolență și tulburări vizuale. Dacă apar astfel de reacții adverse, devine riscantă desfășurarea oricăror activități periculoase, cum ar fi conducerea unui vehicul, operarea utilajelor, mersul pe bicicletă sau cățărul în copaci, până în momentul în care sunteți sigur că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu veți mai fi afectat.

Informații importante privind unele componente ale metilfenidatului

{Se va completa la nivel național, în funcție de caz}

...[]...

3. CUM SĂ <LUAȚI> <UTILIZAȚI> metilfenidatul

...[]...

Înainte de începerea tratamentului, la fiecare modificare a dozei și apoi la fiecare 6 luni sau la fiecare vizită la medicul dumneavoastră, medicul va efectua diverse analize pentru a se asigura că administrarea metilfenidatului are încă un nivel acceptabil de siguranță și beneficii. Aceste analize vor include:

- Măsurarea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac și înregistrarea acestor date într-o fișă, de fiecare dată când doza este modificată și apoi cel puțin o dată la fiecare șase luni sau la fiecare vizită.
- Măsurarea înălțimii, greutatei și poftei de mâncare și înregistrarea datelor în fișă de fiecare dată când doza este modificată și apoi la fiecare șase luni sau la fiecare vizită.
- Evaluarea simptomelor psihiatrice, de fiecare dată când doza este modificată și apoi cel puțin o dată la fiecare șase luni sau la fiecare vizită.

Titrare a dozei

La începutul tratamentului cu metilfenidat este necesară titrarea cu atenție a dozei. Titrarea dozei trebuie începută de la cea mai mică doză posibilă.

<Luați> <utilizați> <întotdeauna metilfenidatul exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>
<Doza uzuală este de...>

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu vă simțiți mai bine folosind acest medicament, medicul dumneavoastră poate decide că este necesar un alt tratament. Informați medicul dacă nu se observă nicio îmbunătățire a stării de sănătate a copilului dumneavoastră după 1 lună de tratament cu metilfenidat.

Tratamentul pe termen lung

Nu este necesar ca tratamentul cu metilfenidat să fie pe perioadă nelimitată. Dacă se administrează metilfenidat pe o perioadă mai lungă de un an, medicul dumneavoastră trebuie să oprească o dată pe an tratamentul cu metilfenidat pe o perioadă scurtă, pentru a stabili dacă medicamentul este încă necesar. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți observa în continuare un beneficiu atunci când tratamentul cu metilfenidat este oprit temporar sau permanent. Acest lucru se poate întâmpla în timpul vacanțelor școlare.

Pacienții care sunt supuși unei terapii pe termen lung (respectiv, peste 12 luni) trebuie să fie monitorizați în permanență cu atenție, în special în ceea ce privește starea cardiovasculară, creșterea, pofta de mâncare, dezvoltarea unor simptome psihiatrice *de novo* sau înrăutățirea unor simptome psihiatrice preexistente.

Abuz

Copilul dumneavoastră trebuie monitorizat în vederea prevenirii riscului utilizării necorespunzătoare sau în alte scopuri sau al abuzului de metilfenidat. Abuzul de metilfenidat pe termen lung poate conduce la toleranță marcată, dependență psihologică, un comportament anormal, episoade psihotice. Acest medicament este destinat exclusiv dumneavoastră și copilului dumneavoastră. Trebuie prescris numai de către un medic și, prin urmare, nu trebuie transmis altor persoane. Medicamentul poate face rău altor persoane, chiar dacă ele prezintă aceleași simptome care se manifestă și la copilul dumneavoastră

Dacă <luați> <utilizați> o cantitate mai mult decât trebuie din metilfenidat

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați prea multe comprimate, contactați imediat medicul sau secția de urgență a celui mai apropiat spital și precizați câte comprimate ați luat.

Semnele de supradozaj pot include: vărsături, stare de agitație, intensificarea mișcărilor necontrolate, spasme musculare, atacuri (pot fi urmate de comă), sentimente de fericire extremă, confuzie (confuzie severă), halucinații (a vedea, simți sau auzi lucruri care nu sunt reale), transpirație, eritem, durere de cap, febră mare, modificări ale ritmului cardiac (scăzut, rapid sau neregulat), hipertensiune, pupile dilatate, nas și gură uscate.

Dacă uitați să <luați> <utilizați> metilfenidat

<dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați următoarea doză în mod normal. Nu luați niciodată o doză dublă pentru a compensa <comprimatul> <doza> uitat(ă) <...>.>

Dacă încetați să <luați> <utilizați> metilfenidat

Administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă brusc. Trebuie să respectați cu strictețe sfatul medicului dumneavoastră. Este necesară monitorizarea atentă în timpul perioadei de întrerupere a tratamentului deoarece pot apărea simptome de depresie, precum și de hiperactivitate cronică.

<Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă <medicului> dumneavoastră <sau> <farmacistului>.>

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, metilfenidatul poate provoca reacții adverse, cu toată că nu apar la toate persoanele.

Probabilitatea apariției unei reacții adverse este următoarea:

Foarte frecventă (mai mult de 1 din 10 persoane)

Frecventă (mai mult de 1 din 100 de persoane și mai puțin de 1 din 10 persoane)

Mai puțin frecventă (mai mult de 1 din 1 000 de persoane și mai puțin de 1 din 100 de persoane)

Rară (mai mult de 1 din 10 000 de persoane și mai puțin de 1 din 1 000 de persoane)

Foarte rară (mai puțin de 1 din 10 000 de persoane)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse includ nervozitate, insomnie și dureri de cap.

Anumite reacții adverse pot fi **grave**. Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos sau sunteți îngrijorat cu privire la acestea, **informați-vă medicul sau farmacistul**:

- modificări severe de dispoziție sau personalitate
- manii
- tulburări psihotice, inclusiv halucinații vizuale, tactile sau auditive sau iluzii
- palpitații, leșin inexplicabil, dureri toracice, dispnee (acestea pot fi uneori semne de afecțiuni cardiace)
- paralizie sau dificultăți de mișcare și de vedere, dificultăți de vorbire (pot fi simptome ale vasculitei cerebrale).

Efecte asupra creșterii și maturizării

Atunci când este utilizat pe o perioadă îndelungată de timp, metilfenidatul poate provoca o creștere redusă (creștere în greutate și/sau înălțime) la anumiți copii. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție înălțimea și greutatea dumneavoastră și a copilului dumneavoastră, precum și alimentația dumneavoastră și a copilului dumneavoastră. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu prezentați o creștere în înălțime sau în greutate conform estimărilor, tratamentul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră cu metilfenidat poate fi întrerupt pentru o perioadă scurtă de timp

Alte reacții adverse includ:

Infecții și infestări

Frecvente: Nazofaringită

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: anemie, leucopenie, trombocitopenie, purpura trombocitopenică

Cu frecvență necunoscută: pancitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții alergice precum edem angioneurotic, reacții anafilactice, umflături auriculare, afecțiuni buloase, afecțiuni exfoliative, urticarie, prurit, dermatită și erupții cutanate

Tulburări metabolice și de nutriție*

Frecvente: anorexie, scăderea poftei de mâncare, scăderi moderate în greutate și creșteri în înălțime în cazul utilizării prelungite la copii*

Tulburări psihiatrice*

Foarte frecvente: insomnie, nervozitate

Frecvente: anorexie, instabilitate emoțională, agresivitate*, agitație*, anxietate*, depresie*, iritabilitate, comportament anormal

Mai puțin frecvente: tulburări psihotice*, halucinații auditive, vizuale și tactile*, furie, gânduri suicidare*, modificări de dispoziție, schimbări bruște de dispoziție, neliniște, plâns, ticuri*, înrăutățirea ticurilor preexistente sau a sindromului Tourette*, hipervigilență, tulburări ale somnului

Rare: manii*, dezorientare, tulburări de libido

Foarte rare: tentative de suicid (inclusiv suicid)*, dispoziție depresivă tranzitorie*, gândire anormală, apatie, comportamente repetitive, hiperconcentrare,

Cu frecvență necunoscută: iluzii*, tulburări de gândire*, stare de confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: amețeală, dischinezie, hiperactivitate psihomotorie, somnolență

Mai puțin frecvente: sedare, tremor

Foarte rare: convulsii, mișcări de tip coreoatetozic, deficiență neurologică ischemică reversibilă

Sindromul neuroleptic malign (NMS; raportările nu au fost documentate corespunzător și, în cele mai multe cazuri, pacienților li s-au administrat și alte medicamente, astfel încât rolul metilfenidatului este neclar).

Cu frecvență necunoscută: tulburări cerebrovasculare* (inclusiv vasculită, hemoragii cerebrale, accidente cerebrovasculare, arterită cerebrală, ocluzie cerebrală), convulsii provocate de epilepsie majoră*, migrenă

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: diplopie, vedere încețoșată,

Rare: dificultăți de acomodare vizuală, midriază, tulburări de vedere

Tulburări cardiace*

Frecvente: aritmie, tahicardie, palpitații

Mai puțin frecvente: dureri toracice

Rare: angină pectorală

Foarte rare: stop cardiac, infarct miocardic

Cu frecvență necunoscută: tahicardie supraventriculară, bradicardie, extrasistole ventriculare, extrasistole

Tulburări vasculare*

Frecvente: hipertensiune

Mai puțin frecvente:

Foarte rare: arterită și/sau ocluzie cerebrală, extremități reci, fenomenul Raynaud

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse, dureri faringolaringiene

Mai puțin frecvente: dispnee

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: dureri abdominale, diaree, greață, disconfort gastric și vărsături – *{pentru includere în prospectul pentru formule cu eliberare nemodificată:}* „acestea apar de obicei la începutul tratamentului și pot fi ameliorate prin consumul concomitent de alimente”, xerostomie.

Mai puțin frecvente: constipație

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: creșterea nivelului de enzime hepatice

Foarte rare: funcție hepatică anormală, inclusiv comă hepatică

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: alopecie, prurit, erupții cutanate, urticarie

Mai puțin frecvente: edem angioneurotic, afecțiuni buloase, afecțiuni exfoliative

Rare: hiperhidroză, erupții cutanate maculare, eritem

Foarte rare: eritem multiform, dermatită exfoliativă, eritem fix medicamentos

Afecțiuni musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos

Frecvente: artralgie

Mai puțin frecvente: mialgie, spasme musculare

Foarte rare: crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: hematurie

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Rare: ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: pirexie, întârzieri de creștere în timpul utilizării prelungite la copii*

Mai puțin frecvente: dureri toracice, oboseală

Foarte rare: deces cardiac subit*

Cu frecvență necunoscută: disconfort toracic, hiperpirexie

Investigații

Frecvente: modificări ale tensiunii arteriale și ale ritmului cardiac (de obicei o creștere)*, scădere în greutate*

Mai puțin frecvente: murmur cardiac*, creșterea enzimelor hepatice

Foarte rare: creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea bilirubinei sanguine, scăderea trombocitelor din sânge, nivel anormal al leucocitelor

Dacă oricare dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacții adverse care nu sunt enumerate în prospect, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

...[]...

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, dacă este cazul, vor asigura îndeplinirea următoarelor condiții de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață:

Informații referitoare la produs

Prospect

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să armonizeze formulările corespunzătoare din prospectul produsului pentru a reflecta modificările propuse în rezumatul caracteristicilor produsului. Formularea din prospect agreată de CHMP va fi revizuită pentru a fi mai accesibilă pacienților și va fi apoi testată pe utilizatori.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Studiu conceput pentru a:

- 1) evalua relația dintre administrarea medicamentelor pentru tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) și riscul de boli severe cardiovasculare la copii și tineri cu vârsta de 2-24 de ani;
- 2) evalua relația dintre administrarea medicamentelor pentru tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) și riscul de boli severe cardiovasculare la adulții cu vârsta de 25-64 de ani și
- 3) efectua analize suplimentare relevante pentru factorii de decizie, cum ar fi clinicienii, programele de stat Medicaid și părinți/pacienți.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor evalua raportul final al studiului după publicare și vor actualiza planul de gestiune a riscurilor de bază și, dacă este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul de bază pentru a oglindi noile descoperiri.

Citogenicitate

Studiul CRIT124D2201 „o evaluare controlată deschisă, terapeutic comportamentală a efectelor eliberării extinse a metilfenidatului (Ritalin LA) asupra frecvenței anomaliilor citogenetice la copiii cu vârsta de 6-12 ani cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD)”. Planul de gestiune a riscurilor de bază și, dacă este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului / prospectul de bază vor fi actualizate pentru a reflecta descoperirile din acest studiu.

Studiul NCT 00341029 „Măsurarea obiectivelor citogenetice în limfocitele copiilor diagnosticați cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) sub tratament cu metilfenidat sau Aderall” efectuat de Institutul Național de Sănătate Publică și a Mediului din SUA în colaborare cu FDA.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor evalua raportul final al studiului după publicare și vor actualiza planul de gestiune a riscurilor și, dacă este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul pentru a oglindi noile descoperiri.

Creștere, dezvoltare și maturizare sexuală

Studiul MTA. „Efectele medicației stimulante asupra creșterii în MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD – studiul tratamentului multimodal pentru tulburarea de hiperactivitate / deficit de atenție)” efectuat de grupul de cooperare MTA. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor evalua raportul final al studiului după publicare și vor actualiza planul de gestiune a riscurilor și, dacă este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul pentru a oglindi noile descoperiri.

Studiu asupra maturizării sexuale: un studiu investigativ prospectiv pe termen lung (2 ani), deschis, inițiat în SUA pe 150 de adolescenți (12-17 ani) cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pentru a determina dacă tratamentul cu metilfenidat previne fumatul la populația respectivă. Deși studiul este axat pe prevenirea fumatului, la fiecare 6 luni, se va evalua clasificarea Tanner pe durata urmăririi (2 ani), monitorizând dezvoltarea la pubertate a fiecărui subiect și dacă metilfenidatul are vreun efect asupra creșterii și dezvoltării adolescenților comparativ cu media populației. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor pune la dispoziție raportul final al studiului după publicare și vor actualiza planul de gestiune a riscurilor și, dacă este cazul, rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul pentru a oglindi noile descoperiri.

Efecte psihiatrice

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor investiga fezabilitatea efectuării unei meta-analize a riscului de suicid asociat cu administrarea metilfenidatului la copiii și adolescenții cu tulburare de hiperactivitate / deficit de atenție (ADHD) pe baza datelor disponibile din studiile clinice asupra metilfenidatului aflate în prezent la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață.

Dacă analiza pe baza datelor disponibile în prezent sunt fezabile, titularul autorizației de introducere pe piață va pune la dispoziție resursele pentru a susține analiza și va actualiza planul de gestiune a riscurilor pentru a oglindi noile descoperiri.

Efectele utilizării pe termen lung

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață s-au angajat să furnizeze un studiu de fezabilitate pentru un studiu de siguranță la administrare validat științific, bine conceput și alimentat adecvat pentru a investiga obiective specifice pentru următoarele evenimente nedorite:

- i) evenimente nedorite cognitive
- ii) evenimente psihiatrice nedorite (de exemplu tulburări de dispoziție, ostilitate și tulburări psihotice)

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor analiza posibilitatea predominanței datelor din UE, iar studiul de fezabilitate va comenta sursele de date non-UE care ar putea fi folosite alternativ. Dacă studiul de fezabilitate demonstrează că este viabil un studiu de siguranță la administrare validat științific, bine conceput și alimentat adecvat, atunci titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor furniza un protocol detaliat. Se va analiza propunerea de monitorizare individuală a pacienților pentru cel puțin 5 ani. În cei 5 ani de urmărire, se va insista în particular asupra efectelor expunerii cumulative pentru cel puțin 18 luni. Fiind un studiu non-intervențional, titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu vor controla obiceiurile efective de prescriere. Vârsta propusă de includere în studiu va fi cât mai mică, cu respectarea restricțiilor de vârstă specificate pe eticheta produsului (respectiv, copiii cu vârsta de cel puțin 6 ani). Este preferabilă conceperea unui studiu prospectiv de cohortă. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață sunt de acord să evalueze grupuri comparator adecvate.

Studii de administrare a medicamentului, inclusiv evaluarea administrării fără indicație/abuzului

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor furniza toate datele retrospective disponibile pe baza unor revizii anuale pentru următorii cinci ani în toate statele membre în care este utilizat metilfenidatul, pentru a permite evaluarea modificărilor legate de utilizare în timp. Dacă este posibil, se vor folosi și determinările legate de utilizare, inclusiv variabile, cum ar fi cantitatea totală utilizată, vârsta pacienților, sexul acestora, doza indicată, durata de administrare, continuitatea tratamentului, comorbiditățile, medicațiile concomitente, datele legate de tiparele de utilizare sau specialitatea medicului care a prescris medicamentul. Prezentul angajament se va revizui după 5 ani.

În statele membre acoperite de baza de date IMS, titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor evalua și administrarea metilfenidatului în indicații nerecomandate. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor evalua și metode alternative de finalizare a rapoartelor de utilizare (când este posibil) și de administrare în afara indicațiilor recomandate în statele membre care nu sunt în prezent acoperite de baze de date multinaționale de tip IMS (la nivelul UE).

Instrumente educaționale

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor elabora instrumente de minimalizare a riscului integral armonizate care vor conține toate informațiile importante din secțiunea dedicată particularităților clinice din rezumatul central al caracteristicilor produsului:

- Ghid de prescriere pentru medici
- Liste de verificare a acțiunilor înainte de prescriere și pentru monitorizarea curentă a medicilor care prescriu medicamentul și, dacă este posibil, a îngrijitorilor

Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață vor armoniza programul de raportare periodică actualizată referitoare la siguranță pentru produsele care conțin metilfenidat și vor înainta anual RPAS pentru produsele respective pentru următorii 3 ani, după care frecvența de raportare va fi revizuită. Sincronizarea transmiterii rapoartelor periodice actualizate referitoare la siguranță va facilita evaluarea comună și răspunsul armonizat din partea autorităților naționale competente asupra actualizărilor rezumatului caracteristicilor produsului / prospectului și planului de gestiune a riscurilor.

Planurile de gestiune a riscurilor

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să includă, în specificațiile centrale de siguranță la administrare, tabelul final de bază conținând riscurile identificate și potențiale, conform solicitării CHMP.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să evalueze permanent riscurile nou-identificate sau potențiale sau informațiile noi/importante asupra riscurilor identificate sau potențiale existente în planul de gestiune a riscurilor.