

## **DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE  
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH  
ČLANICAH**

**Dovoljenje za promet z zdravili, ki vsebujejo METILFENIDAT**

| <b>Država članica (EU/EGP)</b> | <b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>                          | <b>Izmišljeno ime</b>                                                   | <b>Jakost</b> | <b>Farmacevtska oblika</b>              | <b>Pot uporabe zdravila</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| AT – Avstrija                  | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                | Concerta 18 mg Retardtabletten                                          | 18 mg         | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                | Concerta 36 mg Retardtabletten                                          | 36 mg         | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                | Concerta 54 mg Retardtabletten                                          | 54 mg         | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Janssen-Cilag Pharma GmbH<br>Pfarrgasse 75 A-1232<br>Wien                | Concerta 27 mg Retardtabletten                                          | 27 mg         | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                       | Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg         | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                       | Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg         | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | UCB Pharma GmbH Jaquingasse<br>16-18/3 A-1030 Wien                       | Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg         | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln                               | 10 mg         | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln                               | 20 mg         | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba           |
| AT – Avstrija                  | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn | Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln                               | 30 mg         | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba           |

|               |                                                                                                               |                                           |       |                                         |                   |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------------------|
| AT – Avstrija | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln | 40 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 5 mg - Tabletten                | 5 mg  | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 10 mg - Tabletten               | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG<br>Kuhloweg 37<br>DE-58638 Iserlohn                                   | Medikinet 20 mg - Tabletten               | 20 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 20 mg - Kapseln                | 20 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 30 mg - Kapseln                | 30 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin LA 40 mg - Kapseln                | 40 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59<br>A-1235 Wien                                                         | Ritalin 10 mg - Tabletten                 | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 5 mg -Tabletten                   | 5 mg  | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 10 mg -Tabletten                  | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| AT – Avstrija | Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert<br>ES-08755 Castellbisbal (Barcelona) | RUBIFEN 20 mg -Tabletten                  | 20 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija  | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM                                                      | CONCERTA 18 MG                            | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba |

|                |                                                                     |                                    |       |                                        |                   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|----------------------------------------|-------------------|
| BE – Belgija   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 36 MG                     | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 54 MG                     | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | JANSSEN CILAG N.V.<br>Roderveldlaan, 1<br>B-2600 BERCHEM            | CONCERTA 27 MG                     | 27 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE                           | 10 mg | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>20 MG | 20 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>30 MG | 30 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| BE – Belgija   | NOVARTIS PHARMA N.V.<br>Medialaan, 40<br>1800 VILVOORDE             | RILATINE MODIFIED RELEASE<br>40 MG | 40 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| BG – Bolgarija | Johnson & Johnson D.O.O. Šmartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| BG – Bolgarija | Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| BG – Bolgarija | Johnson & Johnson D.O.O. Šmartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta                           | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |

|             |                                                                                              |                |       |                                   |                   |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-----------------------------------|-------------------|
| CY – Ciper  | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| CY – Ciper  | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| CY – Ciper  | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium             | Concerta       | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| CS – Češka  | Novartis s.r.o.<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3, Czech Republic | RITALIN        | 10 mg | Tableta                           | Peroralna uporaba |
| CS – Češka  | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 18 mg | 18 mg | tableta s podaljšanim sproščanjem | peroralna uporaba |
| CS – Češka  | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 36 mg | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| CS – Češka  | Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš<br>3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov,<br>Czech Republic    | CONCERTA 54 mg | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 18 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark                          | CONCERTA       | 36 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |

|             |                                                                            |               |                   |                                        |                   |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------|
| DK – Danska | Janssen-Cilag A/S<br>Hammerbakken 19<br>DK-3460 Birkerød<br>Denmark        | CONCERTA      | 54 mg             | Tablete s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 5 mg              | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 10 mg             | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym       | 20 mg             | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsen Allé 15,<br>DK-2300 København S<br>Denmark | Equasym Depot | 10, 20, 30 mg     | Kapsule s prirejenim sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet     | 5, 10, 20 mg      | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | Medice Arzneimittel<br>Kuhloweg 37-39<br>Iserlohn<br>Germany               | Medikinet CR  | 10, 20, 30, 40 mg | Kapsule s prirejenim sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| DK – Danska | Sandoz A/S<br>C.F. Tietgens<br>Boulevard 40<br>5220 Odense SØ<br>Denmark   | Motiron       | 5, 10, 20 mg      | Tablete                                | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                                          |                                                        |                  |                                           |                   |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| DK – Danska  | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin                                                | 10 mg            | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| DK – Danska  | Novartis Healthcare<br>Lyngbyvej 172<br>2100 København Ø<br>Denmark                                      | Ritalin Uno                                            | 20, 30, 40<br>mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 10 mg comprimidos                              | 10 mg            | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 20 mg comprimidos                              | 20 mg            | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert      Castellbisbal<br>08755 | RUBIFEN 5 mg comprimidos                               | 5 mg             | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 27 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 27 mg            | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | JANSSEN CILAG, SA      Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7      Madrid<br>28042                          | CONCERTA 36 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 36 mg            | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                                     |                                                        |       |                                      |                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|
| ES – Španija | JANSSEN CILAG, SA Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7 Madrid<br>28042                               | CONCERTA 54 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | JANSSEN CILAG, SA Paseo<br>de las doce estrellas, 5-7 Madrid<br>28042                               | CONCERTA 18 mg comprimidos de<br>liberación prolongada | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 5 mg comprimidos                                | 5 mg  | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 10 mg comprimidos                               | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Laboratorios RUBIO, SA<br>Industria 29- Polígono industrial<br>Comte de Sert Castellbisbal<br>08755 | OMOZIN 20 mg comprimidos                               | 20 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 5 mg comprimidos                             | 5 mg  | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 10 mg comprimidos                            | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 20 mg comprimidos                            | 20 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 10 mg cápsulas de<br>liberación prolongada   | 10 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| ES – Španija | Medice Arzneimittel Putter GMBH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon                                 | MEDIKINET 20 mg cápsulas<br>liberación prlongada       | 20 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |



|               |                                                                                   |                                                  |       |                                           |                   |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------------|
| ES – Španija  | Medice Arzneimittel Putter GmbH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 30 mg cápsulas<br>liberación prlongada | 30 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| ES – Španija  | Medice Arzneimittel Putter GmbH<br>Kuhloweg, 37 D 58638<br>Iselohon               | MEDIKINET 40 mg cápsulas<br>liberación prlongada | 40 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| ET – Estonija | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                         | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| ET – Estonija | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                         | 36 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| ET – Estonija | Johnson & Johnson UAB, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania. | CONCERTA                                         | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                         | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                         | 27 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                         | 36 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8<br>02130 Espoo FINLAND                        | Concerta                                         | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                   | 10 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                   | 20 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | UCB Pharma Oy Finland Malminkaari<br>5 00700 Helsinki FINLAND                     | Equasym Retard                                   | 30 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH &<br>Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY | Medikinet                                        | 5 mg  | Tableta                                   | Peroralna uporaba |

|               |                                                                                                               |              |       |                                         |                   |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|-----------------------------------------|-------------------|
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet    | 20 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 10 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 20 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 30 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FI – Finska   | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638<br>ISERLOHN GERMANY                                | Medikinet CR | 40 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP  | 27 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem       | Peroralna uporaba |

|               |                                                                                                               |                                                |       |                                        |                   |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|----------------------------------------|-------------------|
| FR – Francija | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP                                    | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralno         |
| FR – Francija | JANSSEN CILAG S.A.<br>1 rue Camille Desmoulins<br>TSA 91003<br>92787 Issy-les-Moulineaux<br>Cedex 9<br>France | CONCERTA LP                                    | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                          | 10 mg | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                          | 20 mg | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | Laboratorios RUBIO SA<br>c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert<br>08755 Castellbisbal<br>Barcelona<br>SPAIN  | METHYLPHENIDATE RUBIO                          | 5 mg  | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| FR – Francija | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France                                    | QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE | 10 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |

|                   |                                                                                 |                                                   |       |                                           |                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------------|
| FR – Francija     | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France      | QUASYM L.P. 20MG, GELULE A<br>LIBERATION MODIFIEE | 20 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FR – Francija     | UCB PHARMA S.A.<br>21 rue de Neuilly<br>BP 314<br>92003 Nanterre<br>France      | QUASYM L.P. 30MG, GELULE A<br>LIBERATION MODIFIEE | 30 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| FR – Francija     | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE                                          | 10 mg | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| FR – Francija     | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 20 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem       | Peroralna uporaba |
| FR – Francija     | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 30 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem       | Peroralna uporaba |
| FR – Francija     | NOVARTIS PHARMA SAS<br>2-4 rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>France | RITALINE L.P.                                     | 40 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem       | Peroralna uporaba |
| HU –<br>Madžarska | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 10 mg | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| HU –<br>Madžarska | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114<br>Budapest<br>Bartók Béla út 43-47           | RITALIN                                           | 20 mg | Kapsule s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |

|                |                                                                                                      |                       |                                     |                                   |                   |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| HU – Madžarska | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                                   | RITALIN               | 30 mg                               | Kapsule s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| HU – Madžarska | Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest<br>Bartók Béla út 43-47                                   | RITALIN               | 40 mg                               | Kapsule s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK        | Ritalin               | 10 mg                               | Tableta                           | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley,<br>Camberley GU16 7SR, UK        | Ritalin LA            | 20 mg,<br>30 mg,<br>40 mg           | Kapsule s prirejenim sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ,<br>Buckinghamshire, England.                   | Concerta XL           | 18 mg,<br>27 mg,<br>36 mg,<br>54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-                                                             | Equasym               | 5 mg,<br>10 mg,<br>20 mg            | Tablete                           | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-                                                             | Equasym XL            | 10 mg,<br>20 mg,<br>30 mg           | Kapsule s prirejenim sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 5 mg tablets  | 5 mg                                | Tablete                           | Peroralna uporaba |
| IE – Irska     | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 10 mg tablets | 10 mg                               | Tablete                           | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                                      |                                                    |       |                                           |                   |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------------|
| IE – Irska   | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym 20 mg tablets                              | 30 mg | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| IE – Irska   | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 10mg Modified-release<br>capsules, hard | 10 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| IE – Irska   | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 20mg Modified-release<br>capsules, hard | 20 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| IE – Irska   | UCB (Pharma) Ireland Ltd<br>Magna Drive, Magna Business Park<br>Citywest Road – Dublin 24<br>Ireland | Equasym XL 30mg Modified-release<br>capsules, hard | 30 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem, trde | Peroralna uporaba |
| LV – Latvija | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania                     | CONCERTA                                           | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| LV – Latvija | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania                     | CONCERTA                                           | 36 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| LV – Latvija | UAB Johnson & Johnson, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania                     | CONCERTA                                           | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| LV – Latvija | Novartis Finland Oy,<br>Metsanneidonkuja 10, , FI-02130<br>Espoo, Finland,                           | Ritalin 10 mg                                      | 10 mg | Tablete                                   | Peroralna uporaba |
| LT – Litva   | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio<br>Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius,<br>Lithuania                   | CONCERTA                                           | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |

|                  |                                                                                                                                |             |       |                                        |                   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|----------------------------------------|-------------------|
| LT – Litva       | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania                                                   | CONCERTA    | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| LT – Litva       | UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania                                                   | CONCERTA    | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena                    | Concerta    | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 20 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 30 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra   | Ritalina LA | 40 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen     | 5 mg  | Tableta                                | Peroralna uporaba |

|                  |                                                                                                                                |                |                   |                                                                           |                   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| PT – Portugalska | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen        | 10 mg             | Tableta                                                                   | Peroralna uporaba |
| PT – Portugalska | Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain | Rubifen        | 20 mg             | Tableta                                                                   | Peroralna uporaba |
| RO – Romunija    | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgium                                                        | Concerta 18 mg | 18 mg             | Filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem                        |                   |
| RO – Romunija    | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgium                                                        | Concerta 36 mg | 36 mg             | Filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem                        |                   |
| RO – Romunija    | Janssen-Pharmaceutica N.V.<br>Tumhoutseweg 30<br>2340 Beerse<br>Belgium                                                        | Concerta 54 mg | 54 mg             | Filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem                        | Peroralna uporaba |
| SE – Švedska     | Janssen-Cilag AB<br>Box 7073<br>SE-192 07 Sollentuna<br>Sweden                                                                 | Concerta       | 18, 27, 36, 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem                                         | Peroralna uporaba |
| SE – Švedska     | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 Kobenhavn S<br>Denmark                                                     | Equasym Depot  | 10, 20, 30 mg     | Kapsule s prirejenim sproščanjem, trde                                    | Peroralna uporaba |
| SE – Švedska     | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby<br>Sweden                                                                    | Ritalin        | 10, 20, 30, 40 mg | 10 mg – tableta<br>20, 30, 40 mg – kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |



|                          |                                                                                       |                           |                      |                                                                                   |                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| SE – Švedska             | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>DK-2300 København S<br>Denmark            | Equasym                   | 5, 10, 20 mg         | Tableta                                                                           | Peroralna uporaba |
| SE – Švedska             | Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG<br>Kuhloweg 37-39<br>DE-58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet                 | 5, 10, 20, 30, 40 mg | 5, 10, 20 mg – tableta<br>10, 20, 30, 40 – kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM 10 MG TABLETS     | 10 mg                | TABLETA                                                                           | PERORALNA UPORABA |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM 5 MG TABLETS      | 5 mg                 | TABLETA                                                                           | PERORALNA UPORABA |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM 20 MG TABLETS     | 20 mg                | TABLETA                                                                           | PERORALNA UPORABA |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM XL 10 MG CAPSULES | 10 mg                | KAPSULA S PRIREJENIM SPROŠČANJEM, TRDA                                            | PERORALNA UPORABA |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM XL 20 MG CAPSULES | 20 mg                | KAPSULA S PRIREJENIM SPROŠČANJEM, TRDA                                            | PERORALNA UPORABA |
| UK – Združeno kraljestvo | UCB PHARMA LIMITED, 208<br>BATH ROAD, SLOUGH,<br>BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM     | EQUASYM XL 30 MG CAPSULES | 30 mg                | KAPSULA S PRIREJENIM SPROŠČANJEM, TRDA                                            | PERORALNA UPORABA |

|                                |                                                                                                                             |              |       |                                               |                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|-----------------------------------------------|----------------------|
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | NOVARTIS PHARMACEUTICALS<br>UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS<br>PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY,<br>SURREY GU16 7SR, UNITED<br>KINGDOM | RITALIN      | 10 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 18 mg | TABLETA S PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM          | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 36 mg | TABLETA S PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM          | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 54 mg | TABLETA S PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM          | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | JANSSEN-CILAG LIMITED,<br>SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE,<br>BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ,<br>UNITED KINGDOM                         | CONCERTA® XL | 27 mg | TABLETA S PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM          | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 5 mg  | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 10 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET    | 20 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                         | MEDIKINET XL | 10 mg | KAPSULA S<br>PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM, TRDA | PERORALNA<br>UPORABA |

|                                |                                                                                                                                   |              |       |                                               |                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|-----------------------------------------------|----------------------|
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 20 mg | KAPSULA S<br>PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM, TRDA | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 30 mg | KAPSULA S<br>PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM, TRDA | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER<br>GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37;<br>ISERLOHN 58638; GERMANY                                               | MEDIKINET XL | 40 mg | KAPSULA S<br>PODALJŠANIM<br>SPROŠČANJEM, TRDA | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | ELMIFITEN    | 10 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | ALFRED E TIEFENBACHER GMBH<br>& CO; VAN-DER-SMISSEN-<br>STRASSE 1; HAMBURG D-22767;<br>GERMANY                                    | TIFINIDAT    | 10 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 5 mg  | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 10 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |
| UK –<br>Združeno<br>kraljestvo | LABORATORIOS RUBIÓ S A,<br>C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO<br>INDUSTRIAL, COMTE DE SERT,<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA E-<br>08755, SPAIN | TRANQUILYN   | 20 mg | TABLETA                                       | PERORALNA<br>UPORABA |

|                |                                                                               |               |       |                                           |                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|-------------------------------------------|-------------------|
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland        | Equasym Depot | 30 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S<br>c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212<br>Garðabær, Iceland       | Equasym Depot | 20 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym Depot | 10 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 27 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 36 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf.,<br>Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.        | Concerta      | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 20 mg | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 10 mg | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf.,<br>Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland         | Equasym       | 5 mg  | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin       | 10 mg | Tableta                                   | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 40 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| IS – Islandija | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor<br>hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno   | 20 mg | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |

|                |                                                                            |                                                                     |          |                                        |                   |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|-------------------|
| IS – Islandija | Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland | Ritalin Uno                                                         | 30 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin                                                             | 10 mg    | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | +Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                    | MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 40 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 20 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 30 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg                                     | Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung   | 40 mg    | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn                                      | Medikinet 10mg                                                      | 11,56 mg | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 5 mg Tabletten                                              | 5 mg     | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 10 mg Tabletten                                             | 10 mg    | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany                      | Equasym 20 mg Tabletten                                             | 20 mg    | Tableta                                | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija   | Medice                                                                     | Medikid 10mg                                                        | 11,56 mg | Tableta                                | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                                    |                                        |          |                                      |                   |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------|
|              | Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                  |                                        |          |                                      |                   |
| DE – Nemčija | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg                 | Methylphenidat TB                      | 11,56 mg | Tableta                              | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | HEXAL AG<br>Postfach 1263<br>D-83602 Holzkirchen                                                   | Methylphenidat HEXAL 10mg<br>Tabletten | 10 mg    | Tableta                              | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                        | Medikinet 5 mg                         | 5 mg     | Tableta                              | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                        | Medikinet 20 mg                        | 20 mg    | Tableta                              | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 18 mg Retardtabletten         | 18 mg    | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 27 mg Retardtabletten         | 27 mg    | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 36 mg Retardtabletten         | 36 mg    | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Janssen-Cilag GmbH<br>41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH<br>Raiffeisenstr.8<br>41470 Neuss, Germany | CONCERTA 54 mg Retardtabletten         | 54 mg    | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                    |                                                |       |                                         |                   |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------------------|
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 10 mg                         | 10 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 20 mg                         | 20 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                        | Medikinet retard 5 mg                          | 5 mg  | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 5 mg<br>Tabletten              | 5 mg  | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 10 mg<br>Tabletten             | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | TAD Pharma GmbH<br>Postfach 720<br>D-27457 Cuxhaven                                | METHYLPHENI TAD 20 mg<br>Tabletten             | 20 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | ratiopharm GmbH<br><br>D-89070 Ulm                                                 | Methylphenidat-ratiopharm 10 mg<br>Tabletten   | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Elmifiten 10 mg Tabletten                      | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | 1 A Pharma GmbH<br>Keltenring 1 + 3<br>D-82041 Oberhaching                         | Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg<br>Tabletten | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Alfred E.Tiefenbacher GmbH &<br>Co.KG<br>Van-der-Smissen-Str. 1<br>D-22767 Hamburg | Tifinidat 10 mg Tabletten                      | 10 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |

|              |                                                                |                                                                       |       |                                         |                   |
|--------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------------------|
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 30 mg                                                | 30 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikinet retard 40 mg                                                | 40 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 5 mg                                                          | 5 mg  | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid 20 mg                                                         | 20 mg | Tableta                                 | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 10 mg                                                  | 10 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 20 mg                                                  | 20 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                    | Medikid retard 5 mg                                                   | 5 mg  | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 10 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 20 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | UCB GmbH<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>D-40789 Monheim<br>Germany | Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung | 30 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda  | Peroralna uporaba |



|              |                                                                                                                                                                   |                       |                                         |                                         |                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                       | Medikid retard 30 mg  | 30 mg                                   | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| DE – Nemčija | Medice<br>Postfach 2063<br>D-58634 Iserlohn                                                                                                                       | Medikid retard 40 mg  | 40 mg                                   | Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| EL – Grčija  | JANSSEN-CILAG<br>PHARMACEUTICAL S.A.C.I<br>EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121<br>Tel.: +30-210-6140061<br>Telefaks: +30-210-6140072                                  | CONCERTA®             | 18 mg,<br>36 mg,<br>54 mg               | TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM       | PERORALNA UPORABA |
| EL – Grčija  | LABORATORIOS RUBIO S.A.<br>C/Industria 29 Pol. Compte de Sert<br>08755-Castellbisbal (Barcelona)<br>SPAIN<br>Tel.: +34-93-772 25 09<br>Telefaks: +34-93-772 25 01 | METHYLPHENIDATE/RUBIO | 5 mg/tab.,<br>10 mg/tab.,<br>20 mg/tab. | TABLETE                                 | PERORALNA UPORABA |
| EL – Grčija  | UCB A.E.<br>VOULIAGMENIS AVENUE 580,<br>ARGYROUPOLIS 16452                                                                                                        | EQUASYM XR            | 10, 20, 30 mg                           | Kapsule s prirejenim sproščanjem, trde  | PERORALNA UPORABA |
| IT – Italija | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                                 | RITALIN               | 10 mg                                   | Tablet 30                               | Peroralna uporaba |
| IT – Italija | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                                 | RITALIN               | 20 mg                                   | Tableta s podaljšanim sproščanjem 30    | Peroralna uporaba |
| IT – Italija | NOVARTIS FARMA S.P.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>21040 VARESE                                                                                                 | RITALIN               | 20 mg                                   | Tableta s podaljšanim sproščanjem 100   | Peroralna uporaba |
| MT – Malta   | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,<br>Frimley Business Park, Frimley<br>Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom                                                   | Ritalin               | 10 mg                                   | Tableta                                 | Peroralna uporaba |

|                 |                                                                              |                                     |       |                                        |                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------------------------------------|-------------------|
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 10 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 20 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| MT – Malta      | UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom | Equasym XL                          | 30 mg | Kapsula s prirejenim sproščanjem, trda | Peroralna uporaba |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| MT – Malta      | Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium      | Concerta®                           | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem      | Peroralna uporaba |
| NL – Nizozemska | Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL                       | Ritalin                             | 10 mg | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| NL – Nizozemska | Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11; 1507 CC ZAANDAM/NL                  | Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg | 10 mg | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| NL – Nizozemska | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 5 mg Tabletten              | 5 mg  | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| NL – Nizozemska | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym 10 mg tabletten             | 10 mg | Tablete                                | Peroralna uporaba |
| NL – Nizozemska | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL                        | Equasym XL 10 mg Capsule            | 10 mg | Kapsule s prirejenim sproščanjem       | Peroralna uporaba |
| NL –            | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten                                              | Equasym XL 20 mg Capsule            | 20 mg | Kapsule s prirejenim                   | Peroralna uporaba |

|                    |                                                                                              |                                    |       |                                      |                   |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|
| Nizozemska         | 33 ; 4822 NK BREDA/NL                                                                        |                                    |       | sproščanjem                          |                   |
| NL –<br>Nizozemska | U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten<br>33 ; 4822 NK BREDA/NL                                     | Equasym XL 30 mg Capsule           | 30 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co.<br>KG); Van-der-Smisse- Strasse 1;<br>22767 HAMBURG/ Germany | Methylfenidaat HCl AET 10 mg       | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Pharmachemie B.V.; Swensweg 5;<br>2003 RN HAARLEM/NL                                         | Methylfenidaat HCl 10 mg PCH       | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Hexal B.V.; Pastoorlaan 28; 2182 BX<br>HILLEGOM/NL                                           | Methylfenidaat HCl 10 mg tabletten | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Alfred Tiefenbacher (GmbH & Co.<br>KG); Van-der-Smisse- Strasse 1;<br>22767 HAMBURG/ Germany | Tifinidat                          | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 18 mg                     | 18 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 27 mg                     | 27 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                       | Concerta 36 mg                     | 36 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |

|                    |                                                                                                                       |                          |       |                                      |                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|
| NL –<br>Nizozemska | Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul<br>Janssenweg 150 ; 5026 RH<br>TILBURG/NL                                                | Concerta 54 mg           | 54 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria,<br>no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA/<br>SPAIN | Methylfenidaat HCl 5 mg  | 5 mg  | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria,<br>no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755<br>CASTELLBISBAL, BARCELONA/<br>SPAIN | Methylfenidaat HCl 10 mg | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 5 mg           | 5 mg  | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 10 mg          | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet 20 mg          | 20 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 10 mg       | 10 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 20 mg       | 20 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 30 mg       | 30 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem  | Peroralna uporaba |
| NL –<br>Nizozemska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH;<br>Kuhloweg 37; 58638<br>ISERLOHN/Germany                                            | Medikinet CR 40 mg       | 40 mg | Kapsule s prirejenim<br>sproščanjem  | Peroralna uporaba |

|                  |                                                                                                                                                        |                         |                                     |                                                                                        |                   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| NO –<br>Norveška | Janssen-Cilag AS      Hoffsveien 1D<br>0275 Oslo, Norway                                                                                               | Concerta                | 18 mg<br>27 mg<br>36 mg<br>54 mg    | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem                                                   | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 5 mg  | 5 mg                                | Tableta                                                                                | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 10 mg | 10 mg                               | Tableta                                                                                | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym tabletter 20 mg | 20 mg                               | Tableta                                                                                | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | UCB Nordic A/S<br>Arne Jacobsens Allé 15<br>2300 København S<br>Denmark                                                                                | Equasym Depot           | 10 mg,<br>20 mg,<br>30 mg           | Kapsula s prirejenim<br>sproščanjem, trda                                              | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | Novartis Norge AS    Brynsalleen 4<br>0667 Oslo, Norway                                                                                                | Ritalin                 | 10 mg,<br>20 mg,<br>30 mg,<br>40 mg | (10 mg – tableta)<br>(20 mg, 30 mg, 40 mg – kapsula<br>s prirejenim sproščanjem, trda) | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | Medice Arzneimittel    Pütter GmbH &<br>Co KG                      Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn                      Nordrhein-<br>Westfalen, Germany | Medikinet               | 10 mg,<br>20 mg,<br>30 mg,<br>40 mg | Tableta s podaljšanim<br>sproščanjem                                                   | Peroralna uporaba |
| NO –<br>Norveška | Medice Arzneimittel    Pütter GmbH &<br>Co KG                      Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn                      Nordrhein-<br>Westfalen, Germany | Medikinet               | 5 mg,<br>10 mg,<br>20 mg            | Tableta                                                                                | Peroralna uporaba |

|              |                                                                                      |                    |       |                                   |                   |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------|-------------------|
| PL – Poljska | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 18 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 36 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Janssen-Cilag International N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>B-2340 Beerse<br>Belgium     | Concerta®          | 54 mg | Tableta s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 5 mg     | 5 mg  | Tableta                           | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 10 mg    | 10 mg | Tableta                           | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet 20 mg    | 20 mg | Tableta                           | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 10 mg | 10 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |

|                 |                                                                                      |                    |       |                                   |                   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------|-------------------|
| PL – Poljska    | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 20 mg | 20 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska    | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 30 mg | 30 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| PL – Poljska    | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany | Medikinet CR 40 mg | 40 mg | Kapsula s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Novartis Pharma<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Germany                       | Ritalin            | 10 mg | Tablete                           | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 18 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 27 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 36 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem                              | Concerta           | 54 mg | Tablete s podaljšanim sproščanjem | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co<br>Kuhloweg 37<br>58638 Iserlohn<br>Germany     | Medikinet          | 5 mg  | Tablete                           | Peroralna uporaba |

|                 |                                                                     |                                                     |       |                                      |                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 10 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet                                           | 20 mg | Tablete                              | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 10 mg | Kapsule                              | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 20 mg | Kapsule                              | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 30 mg | Kapsule                              | Peroralna uporaba |
| LU – Luksemburg | Medice Arzneimittel<br>Pütter GmbH & Co                             | Medikinet retard                                    | 40 mg | Kapsule                              | Peroralna uporaba |
| SI – Slovenija  | Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 18 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 18 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| SI – Slovenija  | Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 36 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 36 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |
| SI – Slovenija  | Johnson & Johnson d.o.o. Šmartinska<br>53, 1000 Ljubljana, Slovenia | Concerta 54 mg tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | 54 mg | Tablete s podaljšanim<br>sproščanjem | Peroralna uporaba |



|               |                                                                                        |                                                    |       |                                      |                   |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------|
| SK – Slovaška | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 18 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 18 mg | Tableta s podaljšanim<br>sprošcanjem | Peroralna uporaba |
| SK – Slovaška | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 36 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 36 mg | Tableta s podaljšanim<br>sprošcanjem | Peroralna uporaba |
| SK – Slovaška | Johnson & Johnson, s. r. o.<br>Plynárenská 7/B<br>824 78 Bratislava<br>Slovak republic | Concerta 54 mg tablety s predĺženým<br>uvoľňovaním | 54 mg | Tableta s podaljšanim<br>sprošcanjem | Peroralna uporaba |

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA  
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## **ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

### **1. Uvod**

Evropska komisija je 22. junija 2007 za vsa zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, zahtevala napotitev na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini skladno s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Evropska komisija je menila, da je treba ovrednotiti nekaj varnostnih zadržkov, vključno z obolenji srca in ožilja ter cerebrovaskularnimi obolenji, ki so morda povezana z zdravljenjem z metilfenidatom.

Metilfenidat je že desetletja na voljo v Evropi za zdravljenje motnje pomanjkanja pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD) pri otrocih, starih 6 let in več. Metilfenidat je amfetaminu podobno zdravilo, ki ima status nadzorovanega zdravila, ki zahteva omejitve pri predpisovanju in ravnanju z zdravilom.

Metilfenidat je indiciran kot del celovitega programa zdravljenja motnje ADHD pri otrocih, starejših od 6 let, kjer so zgolj ukrepi za odpravo stanja nezadostni. Zdravljenje mora potekati pod nadzorom specialista za motnje vedenja v otroštvu. Zdravljenje z zdravili se običajno prekine med puberteto ali po njej.

Motnja ADHD je opredeljena z „osnovnimi“ znaki, ki so pomanjkanje pozornosti, hiperaktivnost in impulzivnost. ADHD se pogosto pojavlja skupaj z drugimi (komorbidnimi) motnjami, kot so motnje kljubovanja in obnašanja, motnje učenja, anksioznost, depresija, motnje s tiki in Tourettov sindrom. Čeprav diagnostična merila za ADHD izključujejo otroke z razvojnimi motnjami, kot je Aspergerjev sindrom, nekateri klinični strokovnjaki zatrjujejo, da ta stanja lahko soobstajajo.

Pri otrocih s hudo motnjo ADHD se lahko razvijejo slabo samospoštovanje, čustvene in socialne težave. ADHD lahko slabo vpliva tudi na otrokovo izobraževanje. Pri nekaterih otrocih lahko sočasno zdravljenje z metilfenidatom in drugimi oblikami zdravljenja brez zdravil zmanjša simptome hiperaktivnosti ter izboljša kakovost življenja. Znaki motnje ADHD lahko vztrajajo še v mladostništvu in odraslosti ter so lahko povezani s trajnimi čustvenimi in socialnimi težavami, brezposelnostjo, kaznivimi dejanji ter zlorabo substanc.

### **2. Pregled varnosti**

Regulatorni status posameznih zdravil, ki vsebujejo metilfenidat, je v državah članicah EU heterogen. Ugotovljena je heterogenost pri dostopnosti posameznih zdravil v državah članicah ter med podatki o posameznih zdravilih.

Vrednotenje varnosti je bilo v tem postopku v glavnem osredotočeno na naslednje zadržke, ki so potencialno povezani z zdravljenjem z metilfenidatom: tveganje srčno-žilnih obolenj, tveganje cerebrovaskularnih obolenj, psihiatrične motnje, kancerogenost, učinek na rast ter učinki dolgoročnega zdravljenja. Posamezni zadržki so obravnavani v spodnjih poglavjih.

Podatki o večini zdravil vsebujejo ključne elemente zgoraj omenjenih varnostnih zadržkov za metilfenidat. Vendar se usklajevanje zdravil šteje za enega od glavnih ciljev tega postopka, da se zagotovi enaka raven zdravstvenega varstva v vseh državah članicah, kjer so odobrena zdravila z metilfenidatom.

#### **2.1 Tveganje srčno-žilnih obolenj**

##### *2.1.a Podatki iz kliničnih preskušanj*

Na splošno so podatki o tveganju srčno-žilnih obolenj iz vseh kliničnih preskušanj zdravil, ki vsebujejo metilfenidat, pokazali, da so najpogostejše poročani poglavitni srčno-žilni dogodki hipertenzija, pospešen srčni utrip ali aritmije (v glavnem tahikardija) ter podaljšanje QT. Analiza podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, je pokazala zelo variabilen

učinek metilfenidata na krvni tlak in srčni utrip. Kadar so podatki vsebovali analize zdravstvene anamneze ali sočasno jemanj zdravil, ni bilo možno najti prepričljivih dokazov napovednih dejavnikov tveganja srčno-žilnih učinkov metilfenidata.

Metilfenidat ima dobro opisan učinek na krvni tlak in srčni utrip (pospešen srčni utrip, zvišan krvni tlak in tahikardija so dokazani neželeni učinki metilfenidata in so navedeni v podatkih o zdravilu).

Čeprav so predloženi podatki kazali, da so pri večini bolnikov ti učinki reverzibilni po prekinitvi jemanja, pa je premalo zanesljivih podatkov o obsegu učinka metilfenidata na krvni tlak in srčni utrip ter o dolgoročnih učinkih ali kliničnih posledicah teh učinkov na srčno-žilni sistem.

#### *2.1.b Podatki iz spontanij poročil*

Med postopkom so bili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom naprošeni, da predložijo podatke iz spontanij poročil. Predloženi podatki o tveganju srčno-žilnih obolenj so bili iz različnih obdobij poročanja. Čeprav se je večina poročil nanašala na otroke in mladostnike, je bilo za vse ključne neželene učinke poročil, ki so se nanašala na odrasle (od poročil z navedbo starosti), več kot je bilo pričakovano.

Na splošno so bili poročani srčno-žilni dogodki v glavnem srčne aritmije (vključno s tahikardijo), hipertenzija, srčni zastoji, ishemija, podaljšanje QT ter nekaj poročil nenadne smrti. V poročilih z navedbo indikacije je bila najpogostejša indikacija ADHD, vendar so bile v pomembnem deležu poročil tudi navedbe drugih indikacij.

V predloženih podatkih ni bilo opaziti doslednega vzorca odmerjanja ali časa do pojava dogodka.

Zaznan je bil jasen varnostni signal za Raynaudov fenomen, zato CHMP meni, da v pregledanih podatkih obstaja dovolj dokazov za sum vzročne povezave med uporabo metilfenidata in navedenimi reakcijami. Od vseh imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je bilo zato zahtevano, da dodajo Raynaudov fenomen v podatke o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo metilfenidat.

#### *2.1.c Predklinični podatki*

Predloženi predklinični podatki o tveganju srčno-žilnih obolenj kažejo, da metilfenidat nima učinka na hitro aktivirane navznoter uravnane kalijeve kanalčke (ki sodelujejo pri vzdražljivosti živčevja in srčnem utripu) ali na trajanje akcijskega potenciala. Vendar se za možnega šteje simpatikomimetični učinek na srčno-žilni sistem. Poleg tega je bilo nekaj predkliničnih dokazov o neposrednem učinku metilfenidata na strukturo srčnega tkiva. Pregled objavljene literature in epidemioloških podatkov je dal enak zaključek.

#### *2.1.d Cianoza*

V predkliničnih podatkih in podatkih kliničnih preskušanj ni bilo dokazov o zvišanem tveganju cianoze zaradi metilfenidata. Poročila iz obdobja trženja zdravil so obsegala primere centralne, periferne in neopredeljene cianoze. Podatki o zdravilu za večino zdravil, ki vsebujejo metilfenidat, v EU vsebujejo opozorila glede uporabe pri bolnikih z obstoječimi obolenji srca ter navedbe veliko motenj, ki so bile poročane skupaj s cianozo, kot možnih neželenih učinkov v poglavju 4.8. V poglavju 4.8 nekaterih povzetkov glavnih značilnosti zdravila sta za metilfenidat kot možni reakciji navedena tudi periferna hladnost in Raynaudov fenomen. Od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je bilo zahtevano, da dodajo ta izraza v vsa navodila za uporabo, kjer nista navedena. V prihodnjih rednih poročilih o varnosti zdravila morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom natančno spremljati poročila o cianozi ter ta izraz vključiti v ciljano sledenje.

V zaključku obravnave tveganja srčno-žilnih obolenj se sprejme, da obstaja potencialno tveganje. Zaradi tega je CHMP zahteval, da se v podatke o zdravilu dodajo priporočila za obravnavo bolnikov pred zdravljenjem ter za neprekinjeno presejanje in spremljanje med zdravljenjem s temi zdravili (glejte Dodatek III). Poleg tega je CHMP zahteval, da se v prihodnje izvaja dosleden in strukturiran pristop pri vrednotenju varnostnih podatkov v rednih poročilih o varnosti zdravila ter načrtih

obvladovanja tveganja. Ravno tako je CHMP zahteval, da se rezultati tekočih študij, ki se osredotočajo na to vprašanje, predložijo v vrednotenje, ko bodo na voljo (glejte Dodatek IV).

## **2.2 Tveganje cerebrovaskularnih obolenj**

V zvezi s tem tveganjem v predkliničnih študijah ni bilo poročenih dokazov.

Večino cerebrovaskularnih dogodkov v kliničnih preskušanjih je predstavljala migrena z višjo stopnjo pojavnosti v skupini, ki se je zdravila z metilfenidatom, kot v skupini, ki je prejela placebo. O drugih dogodkih, povezanih s cerebrovaskularnimi obolenji, pri otrocih v kliničnih preskušanjih niso poročali.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so pregledali podatke iz spontanich poročil v času trženja zdravil ter ugotovili, da cerebrovaskularni dogodki v teh poročilih obsegajo zlasti izraze: cerebrovaskularni insult, možganska kap, cerebralni infarkt in cerebralna ishemija ter nekaj poročil o drugih dogodkih. Obstajali so primeri brez vpliva begavih spremenljivk, ki so bili brez anamneze obstoječega cerebrovaskularnega obolenja ter z navedbami cerebralnega infarkta in okluzije cerebralne arterije; desne cerebralne okluzije in cerebralnega ishemijskega dogodka. Predloženi podatki kažejo, da je do dogodkov prišlo pri priporočenih odmerkih.

CHMP je zahteval, da se ustrezna poglavja podatkov o zdravilu spremenijo tako, da se uskladijo varnostni podatki o tveganju cerebrovaskularnih obolenj. CHMP je zahteval tudi, da se v prihodnje izvaja dosleden in strukturiran pristop pri vrednotenju podatkov o varnosti v rednih poročilih o varnosti zdravila ter načrtih obvladovanja tveganja. Poleg tega je CHMP zahteval, da se rezultati tekočih študij, ki se osredotočajo na to vprašanje, predložijo v vrednotenje, ko bodo na voljo (glejte Dodatek IV).

## **2.3 Tveganje psihiatričnih motenj**

Psihiatrični neželeni učinki, ki so posebej zanimivi v zvezi z metilfenidatom in so bili poročani v kliničnih preskušanjih, so bili agresivnost, nasilno vedenje, psihoza, manija, razdražljivost in samomorilnost. Podatki o odtegnitvi zdravila so, kjer so bili predloženi, nakazovali, da je metilfenidat morda vzrok razvoja resnih psihiatričnih motenj.

Najpogosteje poročani zanimivi psihiatrični neželeni učinki v spontanich poročilih so bili nenormalno vedenje, nenormalne misli, jeza, sovražnost, nasilje, agitiranost, tik, razdražljivost, anksioznost, jok, depresija, nespečnost, poslabšanje motnje ADHD, psihomotorična hiperaktivnost, čustvena motnja, jeza, živčnost, psihotična motnja, spremembe razpoloženja, morbidne misli, obsesivno-kompulzivna motnja, sprememba/motnja osebnosti, nemirnost, zmedenost, halucinacije, letargija, paranoja in samomorilnost.

Pregled predkliničnih podatkov v odzivih kaže, da metilfenidat povzroča spremembe vedenja pri živalskih modelih, zlasti hiperaktivnost ter stereotipno vedenje.

Literatura tudi nakazuje, da lahko metilfenidat poslabša psihiatrične motnje pri bolnikih z ADHD. Ugotovljeno je bilo tudi težavno določanje učinkov metilfenidata v večini študij zaradi sočasnosti ADHD in psihiatričnih motenj.

Pregled vseh razpoložljivih podatkov je pokazal, da bolj specifična izraza „čezmerno osredotočanje“ in „repetitivno vedenje“ odražata opažene učinke metilfenidata, zato ju je treba dodati možnim neželenim učinkom v podatkih o zdravilu. Poleg tega bodo, ko bodo na voljo, predloženi rezultati tekoče študije o samomorilnosti, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pa so se zavezali, da bodo raziskali psihiatrične izide v prihodnji dolgoročni študiji.

## **2.4 Učinki na rast**

Obstaja nekaj dokazov iz predkliničnih študij, ki kažejo učinek metilfenidata na nekatere rastne parametre, spolno zorenje in s tem povezane hormone ter razvojno toksičnost. Vendar ta odkritja niso dosledna v vseh pregledanih študijah.

Predložene opravljene klinične študije vsebujejo vrsto zaključkov o učinkih metilfenidata na rast in spolno zorenje. Literatura vsebuje nasprotujoče si podatke o učinkih metilfenidata na rast in spolno zorenje. Tekoče študije o rasti in spolnem zorenju morajo zagotoviti veljavne podatke o teh možnih tveganjih.

Splošen zaključek je bil, da natančni vzročni mehanizem učinkov metilfenidata na rast ostaja neznan. Navodila za uporabo vseh zdravil, ki vsebujejo metilfenidat, imajo opozorila v zvezi s tem področjem v poglavju 4.4 povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Besedila se razlikujejo med imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, vendar je pri večini zdravil prisotno priporočilo o izhodiščnem vrednotenju ter spremljanju rasti.

CHMP se je zato strinjal, da je treba za zagotovitev čim večjega zmanjšanja učinka na rast v povzetke glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo uvesti usklajena opozorila, priporočila o spremljanju (pogostost spremljanja, metoda merjenja) in ukrepe. Poleg tega je CHMP zahteval, da se opravijo nove študije o dolgoročnih učinkih na razvoj. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se zavezali k temu.

## **2.5 Levkemija**

Nedavna odkritja v študiji primerov in kontrol so pokazala potencialno povečano tveganje limfocitne levkemije zaradi metilfenidata, zato je bilo od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahtevano dodatno vrednotenje. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili podatke, ki podpirajo stališče, da ni predkliničnih ali kliničnih dokazov za zadostno tveganje kancerogenosti, povezane z metilfenidatom. Metilfenidat morda ima nekaj aktivnosti kot negenotoksična karcinogena snov v jetrih miši, vendar omejene analize pri človeku ne nakazujejo enake aktivnosti pri človeku, izpostavljenemu terapevtskim odmerkom.

Nedavno objavljen retrospektivni pregled primerov in kontrol na osnovi evidence predpisovanja metilfenidata 35 000 bolnikom v 18 opredeljenih onkoloških ustanovah ne kaže bodisi zmerne bodisi močne povezave med uporabo metilfenidata in tveganjem raka pri otrocih. Ta edina študija kaže na potencialni signal tveganja levkemije zaradi uporabe metilfenidata, vendar z omejitvami odkritij, o čemer so razpravljali avtorji in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Tekoča študija citogenetike lahko po zaključku ponudi odzive. Ko bodo rezultati na voljo, jih bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili v vrednotenje. CHMP meni, da so trenutne pobude za dodatno vrednotenje vseh tveganj kancerogenosti zaradi metilfenidata dobrodošle.

## **2.6 Učinki dolgoročnega zdravljenja**

Predloženih je bilo nekaj dokazov iz predkliničnih študij, ki kažejo različen učinek akutnega oz. kroničnega zdravljenja z metilfenidatom na izražanje genov, ki sodelujejo pri nevronske plastičnosti, različen učinek izpostavitve metilfenidatu na izražanje centralnih nevrottransmitterskih receptorjev pri mladostnikih oz. odraslih in učinek zdravljenja v mladostništvu na preživetje novih možganskih celic.

Poleg vprašanja rasti manjkajo zadostni klinični ali farmakoepidemiološki podatki o učinkih dolgoročnega zdravljenja z metilfenidatom v EU v zvezi s tveganjem srčno-žilnih obolenj, cerebrovaskularnih obolenj, psihiatričnih motenj, karcinogenosti ter drugimi dolgoročnimi tveganji.

Splošno sprejeto je (iz pregleda literature), da dolgoročna varnost in učinkovitost metilfenidata ni prepričljivo dokazana v primerno zasnovanih in izvedenih študijah.

CHMP je od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahteval, da so se zavezali k ugotovitvi izvedljivosti dolgoročne študije o razvoju otrok ter predložitvi protokola študije.

### **2.7 Uporaba izven obsega indikacij/zloraba/rekreativna uporaba**

Iz predloženih podatkov je razvidno pomembno tveganje uporabe izven obsega indikacij, zlorabe in rekreativne uporabe. Kumulativni pregledi so pokazali, da se je v velikem deležu analiziranih primerov iz obdobja trženja zdravilo uporabilo za indikacije, ki niso povezane z motnjo ADHD. V nekaterih od teh primerov so bili prisotni pogoji, v katerih je uporaba metilfenidata odsvetovana ali kontraindicirana.

Metilfenidat ni indiciran za uporabo pri bolnikih, ki morda kažejo nekaj simptomov ADHD, vendar diagnoza uradno ni postavljena. Zato so nujna razširitev podatkov o zdravlju in priporočila o pravilni uporabi za osebe, ki predpisujejo zdravila. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se zavezali k razdeljevanju izobraževalnega gradiva s priporočili za osebe, ki predpisujejo zdravila. Poleg tega je CHMP od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahteval, da so se zavezali k izvedbi študij rabe zdravila v vseh državah članicah EU, da se ugotovi raven zlorabe.

### **2.8 Nosečnost in dojenje**

CHMP je ovrednotil varnost uporabe zdravil, ki vsebujejo metilfenidat, med nosečnostjo in dojenjem, dodatno pa je o tem razpravljala Delovna skupina za varnost decembra 2008. Na splošno pri živalih ni znakov teratogenosti. Povzetki glavnih značilnosti zdravila so se ustrezno dopolnili.

## **3. Splošna razprava varnosti in zaključek**

V tem znanstvenem vrednotenju metilfenidata so bili pregledani razpoložljivi podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj, predkliničnih študij, spontanah poročil in objavljene literature.

Glavni cilj je bilo tveganje srčno-žilnih obolenj zaradi zdravila pri otrocih, vendar so bila dodatno vrednotena tudi druga tveganja: tveganje cerebrovaskularnih obolenj, vpliv na rast, vpliv dolgoročnega zdravljenja, tveganje psihiatričnih motenj ter možno tveganje levkemije.

CHMP se je po razpravi strinjal, da so še vedno potrebni podatki o dolgoročni uporabi glede potencialnega učinka metilfenidata na srčno-žilne in cerebrovaskularne dogodke. Poleg tega je potrebnih več podatkov za ovrednotenje psihiatričnih izidov ter učinka na rast in razvoj otrok. Zato obstaja potreba po razjasnitvi teh podatkov za osebe, ki predpisujejo zdravila, in javnost, in sicer z razširitvijo besedila podatkov o zadevnih zdravilih. Poleg tega trenutno potekajo klinične študije, v katerih raziskujejo omenjena vprašanja, končna poročila pa bodo predložena regulativnim organom. Ravno tako so se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom zavezali k raziskovanju dolgoročnega učinka na razvoj otrok. Nove podatke s tega področja bodo dale tudi tekoče raziskave o spolnem zorenju.

V zvezi s samomorilnostjo so se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom zavezali k uporabi trenutnega znanja in izvedbi meta-analize razpoložljivih rezultatov iz različnih kliničnih študij.

Dodatno je treba uvesti ukrepe za čim večje zmanjšanje tveganja, kar bo omogočilo neprekinjeno odkrivanje in vrednotenje možnih tveganj. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se zavezali k temu.

CHMP na osnovi zaključkov tega vrednotenja predlaga razširitev in uskladitev podatkov o posameznih zdravilih z vključitvijo spremljanja pred zdravljenjem in po njem, posodobitvijo poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ki se nanašajo na kontraindikacije in opozorila, uskladitvijo podatkov o neželenih učinkih, preverjanjem odmerjanja ter uporabe, posodobitvijo podatkov o uporabi med nosečnostjo in dojenjem.

Predlagana posodobitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila je bila prenesena tudi v navodila za uporabo. Navodila za uporabo bodo preskušena za berljivost z vidika uporabnika, rezultati pa bodo predloženi regulativnim organom.

Poleg tega bo usklajevanje oddaje rednih poročil o varnosti tveganja in načrtov obvladovanja tveganja s strani imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zagotovilo sočasno vrednotenje podatkov o varnosti v državah članicah preko Delovne skupine za farmakovigilanco, zagotovljena pa bo tudi kontinuiteta usklajevanja.

#### **4. Koristni učinki/tveganja**

CHMP je ob upoštevanju vseh naštetih elementov zaključil, da je za zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, za zdravljenje motnje ADHD pri otrocih, starih šest let in več, razmerje med koristnimi učinki in tveganji ugodno in za zdravila iz Dodatka I priporoča ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom, skladno z dopolnili povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo (opisanimi v Dodatku III).



## **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval napotitev, ki jo je sprožila Evropska komisija v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo metilfenidat;
- Odbor je upošteval vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi z varnostjo zdravil, ki vsebujejo metilfenidat;
- Odbor je upošteval razmerje med koristnimi učinki in tveganji za zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, za zdravljenje motnje ADHD pri otrocih, starih 6 let in več, in pri mladostnikih v EU. To je obsegalo vrednotenje vpliva tveganja srčno-žilnih obolenj, cerebrovaskularnih obolenj in psihiatričnih motenj na razmerje med koristnimi učinki in tveganji. Ovrednoteni so bili tudi tveganje kancerogenosti, učinki na rast ter učinki dolgoročnega zdravljenja;
- CHMP je zaključil, da morajo podatki o vseh zdravilih, ki vsebujejo metilfenidat, vsebovati enake podatke o varnosti, zato priporoča uskladitev zadevnih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo. Poleg tega je treba uskladiti načrte obvladovanja tveganja omenjenih zdravil.

Posledično je CHMP priporočil ohranitev dovoljenj za promet z zdravili iz Dodatka I, katerih dopolnila zadevnih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo so navedena v Dodatku III.

### **ANEKS III**

#### **SPREMEMBE POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### **Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD)**

Metilfenidat je indiciran za uporabo v okviru celovitega programa zdravljenja motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD) pri otrocih, starih šest let ali več, kadar so samo korektivni ukrepi nezadostni. Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika specialista na področju zdravljenja vedenjskih motenj pri otrocih. Diagnoza mora biti postavljena po kriterijih DSM-IV ali po smernicah ICD-10 in mora temeljiti na celotni anamnezi in pregledu bolnika. Diagnoze ne smemo nikoli postaviti le na osnovi enega simptoma ali nekaj simptomov.

Specifična etiologija tega sindroma ni znana in enotne diagnostične preiskave zanj ni. Za pravilno diagnozo je potrebna uporaba medicinskih in specializiranih psiholoških, izobraževalnih in socialnih sredstev.

Celovit program zdravljenja ADHD običajno vključuje psihološke, izobraževalne in socialne ukrepe, in farmakoterapijo. Njegov cilj je stabilizirati otroke z vedenjskim sindromom, za katerega so značilni različni simptomi, na primer kronično pojavljanje kratkotrajnega obsega pozornosti, hitre odvrnitve pozornosti, čustvena labilnost, impulzivnost, zmerna do huda hiperaktivnost, blagi nevrološki znaki in nenormalni izvid EEG v pretekli anamnezi. Sposobnost učenja je lahko zmanjšana ali ne.

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh otrocih z ADHD in odločitev o uporabi tega zdravila mora temeljiti na zelo natančni oceni jakosti in kroničnosti otrokovih simptomov glede na otrokovo starost.

Nujen je ustrezen pristop k izobraževanju, pogosto je potrebno tudi psihosocialno ukrepanje. Če se samo korektivni ukrepi izkažejo za nezadostne, mora odločitev o predpisovanju stimulantov temeljiti na strogi oceni jakosti otrokovih simptomov. Odločitev o uporabi metilfenidata naj vedno poteka na ta način, v skladu z odobreno indikacijo in smernicami za predpisovanje zdravila oz. diagnostičnimi smernicami.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

**Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika specialista s področja zdravljenja vedenjskih motenj pri otrocih in/ali mladostnikih.**

#### Presejalno testiranje pred zdravljenjem

Preden predpišete to zdravilo, opravite začetni pregled bolnikovega srčnožilnega sistema, vključno s krvnim tlakom in srčno frekvenco. Celovita anamneza naj vključuje podatke o drugih zdravilih, ki jih bolnik sočasno jemlje, drugih sedanjih in preteklih boleznih in psihiatričnih motnjah ali simptomih ter družinski anamnezi nenadnih srčnih/nepričakovanih smrti in natančnih vrednostih telesne višine in mase pred začetkom zdravljenja na diagramu rasti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Neprekinjeno spremljanje bolnikov

Ves čas je treba spremljati bolnikovo rast ter psihiatrični status in stanje srčnožilnega sistema (glejte tudi poglavje 4.4).

- Krvni tlak in frekvenco pulza zabeležite v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih 6 mesecev;

- Najmanj vsakih 6 mesecev je treba beležiti tudi bolnikovo telesno višino in maso ter tek, in zrisati diagram rasti;
- Ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem bolnikovem obisku je treba preveriti, ali je prišlo do novega pojava oziroma do poslabšanja obstoječe psihiatrične motnje.

Bolnike je treba spremljati tudi glede tveganja za ne-jemanje zdravila, za napačno uporabo ali zlorabo metilfenidata.

#### Titracija odmerka

Na začetku zdravljenja z metilfenidatom je treba opraviti skrbno prilagajanje odmerka. Zdravilo je treba uvesti v najnižjem možnem odmerku.

Na voljo so lahko tudi druge jakosti tega zdravila in druga zdravila, ki vsebujejo metilfenidat.

Največji dnevni odmerek metilfenidata je [izpolni država članica]

*[Imetnik dovoljenja za promet mora opisati postopke zamenjave (med farmacevtskimi oblikami) in titracije odmerkov, ki so pomembni pri farmacevtskih oblikah in jakostih njegovega zdravila z metilfenidatom, v vsakem SmPC z metilfenidatom v EU]*

#### Dolgotrajna uporaba (več kot 12 mesecev) pri otrocih in mladostnikih

Varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe metilfenidata niso sistematično ovrednotili v nadzorovanih preskušanjih. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Običajno lahko zdravilo ukinemo v času pubertete ali po njej. Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajnejšo uporabo metilfenidata (t.j. daljšo od 12 mesecev) pri otroku ali mladostniku z ADHD, mora periodično ovrednotiti dolgoročno koristnost zdravila za posameznega bolnika, s poskusnimi obdobji brez jemanja zdravila, da bo lahko ocenil stanje bolnika brez farmakoterapije. Priporočljivo je, da bolnik preneha jemati metilfenidat najmanj enkrat na leto (najbolje v času šolskih počitnic), da bo zdravnik lahko opravil oceno otrokovega stanja. Izboljšanje se namreč lahko ohrani tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

#### Zmanjšanje odmerka in ukinitve zdravila

Če se v času enega meseca po ustrezni prilagoditvi odmerka simptomi ne izboljšajo, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti. Če se pojavi paradokсно poslabšanje simptomov ali nastopijo drugi resni neželeni učinki, je treba zmanjšati odmerek zdravila ali prekiniti zdravljenje.

#### Odrasli

Metilfenidat ni indiciran za uporabo pri odraslih z ADHD. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

#### Starostniki

Metilfenidat ne smete uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

#### Otroci, mlajši od 6 let

Metilfenidat ne smete uporabljati pri otrocih mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za metilfenidat ali katerokoli pomožno snov,
- glavkom,

- feokromocitom,
- zdravljenje z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoamino oksidaze (MAO) in še najmanj 14 dni po njihovi ukinitvi, ker bi lahko v tem času prišlo do hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5),
- hipertireoza ali tirotoksikoza,
- diagnoza ali anamneza hude depresije, nervozne anoreksije/motenj prehranjevanja, samomorilnih nagnjenj, psihotičnih simptomov, resnih vedenjskih motenj, manije, shizofrenije, psihopatske oz. mejne (čustveno neuravnovešene) osebnostne motnje,
- diagnoza ali anamneza hude ali epizodne bipolarne (afektivne) motnje (tipa I), ki ni dobro nadzorovana
- obstoječe srčnožilne bolezni vključno s hudo hipertenzijo, srčnim popuščanjem, arterijsko okluzivno boleznijo, angino pectoris, hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, kardiomiopatijami, miokardnim infarktom, potencialno življenje ogrožujočimi aritmijami in motnjami v delovanju ionskih kanalčkov,
- obstoječe cerebrovaskularne motnje, možganska anevrizma, žilne bolezni, vključno z vaskulitisom ali kapjo.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano pri vseh otrocih z ADHD in odločitev za uporabo zdravila mora temeljiti na oceni jakosti in trajanja otrokovih simptomov glede na njegovo starost.

##### Dolgotrajna uporaba zdravila (dlje kot 12 mesecev) pri otrocih in mladostnikih

Profil varnosti in učinkovitosti metilfenidata po dolgotrajni uporabi ni bil sistematično preučevan v nadzorovanih preskušanjih. Zdravljenje z metilfenidatom ne sme biti pretirano dolgo in tudi ni potrebe, da bi bilo. Zdravljenje z metilfenidatom običajno ukinemo v času pubertete ali po njej. Bolnike na dolgotrajni terapiji (t.j. dlje kot 12 mesecev) je treba skrbno in neprekinjeno spremljati v skladu z zgornjimi priporočili v poglavjih 4.2 in 4.4, da preverimo stanje njihovega srčnožilnega sistema, telesne rasti, teka ter ugotovimo morebiten pojav nove psihiatrične motnje ali poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje. Psihiatrične motnje, na katere je treba biti pozoren, so navedene spodaj in vključujejo na primer motorične ali govorne tike, nasilno ali sovražno vedenje, razdražljivost, tesnobo, depresijo, psihozo, manijo, privide, pomanjkanje spontanosti, umik vase in pretirano perseveracijo.

Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajno zdravljenje (dlje kot 12 mesecev) z metilfenidatom pri otroku ali mladostniku z ADHD, mora periodično s poskusnimi obdobji, ko bolnik ne jemlje zdravila, ocenjevati korist dolgotrajne uporabe zdravila za posameznega bolnika da oceni stanje bolnika, kadar ne jemlje farmakoterapije. Priporočljivo je, da zdravnik vsaj enkrat na leto zdravljenje z metilfenidatom prekine (med šolskimi počitnicami), da lahko oceni otrokovo stanje. Izboljšanje lahko ostane tudi po začasni ali popolni ukinitvi zdravila.

##### Uporaba pri odraslih

Metilfenidat ni indiciran za uporabo pri odraslih z ADHD. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

##### Uporaba pri starostnikih

Metilfenidat se ne sme uporabljati pri starostnikih. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

#### Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let

Metilfenidat ne smete uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Varnost in učinkovitost pri tej starostni skupini še ni bila ugotovljena.

#### Stanje srčnožilnega sistema

Pri bolnikih, pri katerih razmišljate o zdravljenju s psihostimulansi, morate pridobiti skrbno anamnezo (vključno s podatki o nenadni srčni ali nepojasneni smrti ali pojavu maligne aritmije v družinski anamnezi) ter pri njih opraviti fizikalni pregled za oceno morebitnega obstoja srčne bolezni z nadaljnjimi specialističnimi srčnimi preiskavami, če začetni izvidi nakazujejo tovrstno bolezen v anamnezi. Pri bolnikih, ki med zdravljenjem z metilfenidatom dobijo simptome, kot so palpitacije, bolečine v prsih ob naporu, nepojasnjeno sinkopo, dispnejo ali kakšne druge simptome, ki kažejo na srčno bolezen, pa morate takoj opraviti specialistični pregled srca.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj metilfenidata pri otrocih in mladostnikih z ADHD je pokazala, da se pri bolnikih, ki uporabljajo metilfenidat, lahko pojavijo spremembe v sistoličnem ali diastoličnem krvnem tlaku glede na začetne vrednosti za več kot 10 mmHg v primerjavi s kontrolno skupino. Kratkotrajne in dolgotrajne klinične posledice teh srčnožilnih učinkov pri otrocih in mladostnikih niso znane, vendar ni mogoče izključiti možnosti kliničnih zapletov, nastalih kot posledica učinkov, ki so jih opažali v kliničnih preskušanjih. **Pri zdravljenju bolnikov, katerih osnovna bolezen se lahko poslabša zaradi povečanja krvnega tlaka ali srčne frekvenca, je potrebna previdnost.** Bolezni in motnje, pri katerih je zdravljenje z metilfenidatom kontraindicirano, so navedene v poglavju 4.3.

**Stanje srčnožilnega sistema pri bolniku je treba skrbno spremljati. Krvni tlak in frekvenco pulza je treba zabeležiti v kartoteko ob vsaki prilagoditvi odmerka ter nato najmanj vsakih 6 mesecev.**

Uporaba metilfenidata je pri določenih srčnožilnih motnjah kontraindicirana, **razen če je bilo pridobljeno mnenje pediatra kardiologa (glejte poglavje 4.3).**

#### Nenadna smrt in obstoječe strukturne anomalije srca ali druge resne srčne motnje

V povezavi z jemanjem stimulantov osrednjega živčevja so poročali o nenadni smrti pri otrocih s strukturnimi anomalijami srca ali drugimi resnimi srčnimi težavami že pri uporabi običajnih odmerkov zdravila. Čeprav lahko nekatere resne srčne težave že same po sebi pomenijo povečano tveganje za nenadno smrt, pa uporaba stimulantnih zdravil ni priporočljiva pri otrocih ali mladostnikih z znanimi strukturnimi anomalijami srca, kardiomiopatijo, resnimi motnjami srčnega ritma ali drugimi resnimi srčnimi težavami, zaradi katerih bi bili lahko ti otroci bolj občutljivi za simpatikomimetične učinke stimulantnega zdravila.

#### Napačna uporaba in srčnožilni dogodki

Napačna uporaba stimulantov osrednjega živčevja je lahko povezana z nenadno smrtjo in drugimi resnimi srčnožilnimi neželenimi dogodki.

#### Možganskožilne bolezni

Cerebrovaskularna stanja, pri katerih je uporaba metilfenidata kontraindicirana so navedena v poglavju 4.3. Pri tistih, ki imajo dodatne dejavnike tveganja (kot so srčnožilne bolezni v pretekli anamnezi ali sočasno jemanje drugih zdravil, ki zvišajo krvni tlak), pa je treba pri vsakem obisku po uvedbi zdravljenja z metilfenidatom opraviti pregled, da ugotovite morebitne nevrološke znake ali simptome.

Zdi se, da je vaskulitis možganskega žilja zelo redka idiosinkratična reakcija na izpostavljenost metilfenidatu. Dokazov za trditev, da je mogoče ugotoviti bolnike, ki imajo zvišano tveganje, je premalo. Pogosto je lahko šele začetni pojav simptomov prvi znak obstoječih kliničnih težav. Ker pa lahko le zgodnja diagnoza na podlagi močnega suma omogoči takojšnjo ukinitve metilfenidata in zgodnje zdravljenje takih bolnikov, morate pomisliti na to diagnozo pri vsakem bolniku, ki se mu med

zdravljenjem z metilfenidatom pojavijo novi nevrološki simptomi, ki bi lahko kazali na možgansko ishemijo. Med takšne simptome lahko na primer sodijo hudi glavoboli, občutek odrevenelosti, šibkost, paraliza in motnje koordinacije, vida, govora, jezika ali spomina.

*Zdravljenje z metilfenidatom ni kontraindicirano pri bolnikih s hemiplegično cerebralno paralizo.*

#### Psihiatrične motnje

Bolniki z ADHD imajo pogosto sočasno tudi druge psihiatrične motnje, kar je treba upoštevati pri predpisovanju stimulantov. V primeru pojavljanja psihiatričnih simptomov ali poslabšanja obstoječih psihiatričnih motenj smete zdravljenje z metilfenidatom nadaljevati le, če njegove koristi odtehtajo potencialno tveganje za bolnika.

**Pojav oziroma poslabšanje obstoječe psihiatrične motnje je treba preveriti ob vsaki prilagoditvi odmerka, in nato najmanj vsakih šest mesecev in ob vsakem obisku. Morda bo potrebno prekiniti zdravljenje z metilfenidatom.**

#### Poslabšanje obstoječih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri psihotičnih bolnikih lahko uporaba metilfenidata poslabša simptome vedenjskih motenj in motenj mišljenja.

#### Pojav novih psihotičnih ali maničnih simptomov

Pri otrocih in mladostnikih brez psihotičnih bolezni ali manije v pretekli anamnezi lahko metilfenidat že pri običajnih odmerkih povzroči pojav psihotičnih simptomov (npr. vizualnih, tipnih ali slušnih halucinacij ali blodenj) oziroma manije med zdravljenjem. Če se pri bolniku pojavijo manični ali psihotični simptomi, je treba upoštevati možnost vzročne povezanosti njihovega pojava z jemanjem metilfenidata in po potrebi prekiniti zdravljenje z njim.

#### Nasilno ali sovražno vedenje

Zdravljenje s psihostimulanti lahko povzroči pojav ali poslabšanje agresivnega vedenja ali sovražnosti. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja agresivnega vedenja ali sovražnosti, je treba bolnike, ki se zdravijo z metilfenidatom, skrbno spremljati v začetku zdravljenja, ob vsakem prilagajanju odmerka in nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku. Pri bolnikih s spremembami vedenja naj zdravnik oceni potrebo po prilagoditvi sheme zdravljenja.

#### Samomorilne težnje

Bolnike, pri katerih se začnejo pojavljati samomorilne misli ali vedenje med zdravljenjem ADHD, mora nemudoma pregledati njihov zdravnik in oceniti njihovo stanje. Pri tem mora upoštevati možnost, da je prišlo do poslabšanja osnovne psihiatrične motnje in morebitno vzročno povezanost tega pojava z jemanjem metilfenidata. Lahko bo potrebno zdravljenje osnovne psihiatrične motnje in morda tudi prekinitve zdravljenja z metilfenidatom.

#### Tiki

Metilfenidat so povezovali z nastankom ali poslabšanjem motoričnih in verbalnih tikov. Poročali so tudi o pojavu Tuorettovega sindroma. Oceniti je treba bolnikovo družinsko anamnezo. Pred uporabo metilfenidata je treba otroke tudi klinično ovrednotiti kar zadeva tike ali Tuoretov sindrom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja tikov, je treba bolnike, med zdravljenjem z metilfenidatom, redno spremljati. **Bolnike morate spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka, in nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku.**

#### Tesnoba, razburjenost, napetost

Metilfenidat so povezovali s poslabšanjem obstoječe tesnobe, razburjenosti ali napetosti. Klinična ocena tesnobe, razburjenosti ali napetosti je potrebna pred zdravljenjem z metilfenidatom. Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike **redno spremljati med zdravljenjem, ob vsaki prilagoditvi odmerka in nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku.**



### Oblike bipolarnе motnje

Posebna previdnost je potrebna pri uporabi metilfenidata za zdravljenje ADHD pri bolnikih s sočasno bipolarno motnjo (vključno z nezdravljeno bipolarno motnjo tipa I ali drugimi oblikami bipolarnе motnje), zaradi možnosti pojava mešane ali manične epizode. Pred začetkom zdravljenja z metilfenidatom morate bolnike s sočasnimi depresivnimi simptomi ustrezno pregledati, da boste ugotovili, ali obstaja pri njih tveganje za bipolarno motnjo. Ti presejalni pregledi naj vključujejo podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarnе motnje in depresije. **Natančno spremljanje je pri teh bolnikih zelo pomembno (glejte poglavje Psihiatrične motnje in poglavje 4.2). Zaradi možnosti pojava ali poslabšanja teh simptomov je treba bolnike spremljati ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku.**

### Rast

Pri dolgotrajni uporabi metilfenidata pri otrocih so poročali o zmerno zmanjšanem pridobivanju telesne mase in zastoju rasti.

Učinki metilfenidata na končno telesno višino in maso še niso znani in jih trenutno preučujejo.

**Med zdravljenjem z metilfenidatom je treba spremljati bolnikovo rast. Telesno višino, telesno maso in tek je treba beležiti v skladu z bolnikovo starostjo ter ob tem zapisovati diagram rasti.** Pri bolnikih, ki ne rastejo in ne pridobivajo telesne višine ali mase v skladu s pričakovanji, je lahko potrebna prekinitve zdravljenja.

### Epileptični napadi

Metilfenidat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo, saj bi lahko znižal prag za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki imajo epileptične napade v anamnezi, pri tistih s predhodnimi motnjami EEG brez epileptičnih napadov, in redko tudi pri tistih, ki v anamnezi nimajo konvulzij ali motenj v EEG. Če se poveča pogostnost epileptičnih napadov ali se pojavijo novi napadi, je treba metilfenidat ukiniti.

### Zloraba, napačna uporaba in ne-jemanje zdravila

Zaradi možnosti ne-jemanja zdravila, napačne uporabe ali zlorabe metilfenidata je treba bolnike skrbno spremljati. Zaradi možnosti zlorabe, napačne uporabe in ne-jemanje zdravila je treba pri bolnikih z znano odvisnostjo od alkohola ali drog metilfenidat previdno uporabljati.

Kronična zloraba metilfenidata lahko vodi do razvoja izrazite tolerance za zdravilo in psihološke odvisnosti, z različnimi stopnjami nenormalnega vedenja. Lahko pride celo do očitnih psihotičnih epizod, še posebej pri parenteralni zlorabi zdravila.

Pri odločitvi glede poteka zdravljenja ADHD je torej treba upoštevati starost bolnika, prisotnost dejavnikov tveganja za jemanje drog (na primer sočasnega nasprotovalnega in kljubujočega vedenja, drugih vedenjskih motenj in bipolarnе motnje) ter predhodno ali sedanjo zlorabo drog. Posebna previdnost je potrebna pri čustveno neuravnovešenih bolnikih, bolnikih z zgodovino zlorabe drog ali odvisnostjo od alkohola, ker si ti bolniki lahko samovoljno povečajo odmerek zdravila.

Pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za zlorabo drog metilfenidat in drugi stimulantni morda ne bodo primerni in boste morali uporabiti zdravljenje brez stimulantov.

### Ukinitve zdravila

Med ukinitvijo zdravila je potreben skrben nadzor bolnika, ker lahko včasih razkrije obstoječo depresijo, pa tudi kronično čezmerno aktivnost. Pri nekaterih bolnikih je lahko potrebno dolgotrajno spremljanje.

Tudi med ukinitvijo zdravila zaradi njegove zlorabe je potreben skrben nadzor, ker lahko nastopi huda depresija.

### Utrujenost

Metilfenidata ne smete uporabljati za preprečevanje ali zdravljenje normalnih stanj utrujenosti.

Pomožne snovi: neprenašanje galaktoze ali saharoze [izpolni država članica kot je primerno]

To zdravilo vsebuje laktozo in ga ne smejo jemati bolniki z redkimi dednimi motnjami galaktozne intolerance, laponskega pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze.

To zdravilo vsebuje saharozo in ga ne smejo jemati bolniki z redkimi dednimi motnjami fruktozne intolerance, malabsorpcije glukoze in galaktoze ter pomanjkanja saharaze oz. izomaltaze.

### Izbira farmacevtske oblike metilfenidata

Glede na želeno trajanje učinka se mora specialist pri vsakem posameznem bolniku odločiti kakšno farmacevtsko obliko zdravila z metilfenidatom bo predpisal.

### Presejalni testi za zdravila

To zdravilo vsebuje metilfenidat, ki lahko povzroči lažno pozitiven izvid laboratorijskih preiskav na amfetamine, še posebej pri imunskem presejalnem testu.

### Ledvična ali jetrna insuficienca

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco ni izkušenj z uporabo metilfenidata.

### Hematološki učinki

Varnost dolgotrajnega zdravljenja z metilfenidatom ni popolnoma pojasnjena. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba periodično opraviti preiskave celotne krvne slike ter diferencialne krvne slike in števila trombocitov. V primeru levkopenije, trombocitopenije, anemije ali drugih sprememb, vključno z resnimi ledvičnimi in jetrnimi motnjami, po potrebi ukinite zdravljenje.

Potencialna verjetnost zapore prebavnega trakta [izpolni država članica kot je primerno]

Ker se tableta {zaščiteni ime zdravila} ne spremeni in v prebavilih bistveno ne spremeni svoje oblike, je običajno ne smemo predpisovati bolnikom z obstoječimi hudimi zožitvami v prebavilih (patološkimi ali iatrogenimi) ali bolnikom z disfagijo ali večjimi težavami pri požiranju tablet. Obstajajo redka poročila o simptomih obstrukcije pri bolnikih z znanimi strikturami v povezavi z zaužitjem zdravil v oblikah s podaljšanim sproščanjem, ki se ne spremenijo.

Ker gre za obliko tablete s podaljšanim sproščanjem, smete {zaščiteni ime zdravila} uporabljati le pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo celo tableto. Bolniku povejte, da mora tableto {zaščiteni ime zdravila} pogoltniti celo, s pomočjo tekočine. Tablet ne sme žvečiti, razdeliti ali zdrobiti. Učinkovina se nahaja v ovojnici, ki se ne absorbira in je namenjena zagotavljanju nadzorovane hitrosti sproščanja učinkovine. Ovojnica tablete se izloči iz telesa; bolnike naj ne skrbi, če v svojem blatu občasno opazijo nekaj, kar je podobno tableti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakokinetične interakcije

Vpliv metilfenidata na plazemske koncentracije drugih sočasno prejetih zdravil ni znan, zato je priporočljiva previdnost pri njegovem kombiniranju z drugimi zdravili, še posebej tistimi z majhno terapevtsko širino.

Metilfenidat se ne presnavlja s citokromom P450 v klinično pomembni meri. Ni pričakovati, da bi imeli induktorji ali zaviralci citokroma P450 kakršenkoli pomemben vpliv na farmakokinetiko metilfenidata, velja tudi obratno, namreč da d- in l- enantiomer metilfenidata ne zavirata citokroma P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ali 3A v pomembni meri.

Vendar obstajajo poročila, ki kažejo, da lahko metilfenidat zavira presnovo kumarinskih antikoagulantov, antikonvulzivov (npr. fenobarbitol, fenitoin, primidon) in nekaterih antidepresivov

(triciklični antidepresivi in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina). Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z metilfenidatom bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki jih bolnik že jemlje, in določitev plazemskih koncentracij zdravila (oziroma pri kumarinu določitev časa koagulacije).

#### Farmakodinamične interakcije

##### Antihipertenzivi

Metilfenidat lahko zmanjša učinkovitost zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje hipertenzije.

##### Uporaba metilfenidata z zdravili, ki zvišajo krvni tlak

Pri bolnikih, ki se zdravijo z metilfenidatom in katerikoli zdravilom, ki lahko tudi zviša krvni tlak, je potrebna previdnost (glejte tudi poglavja o srčnožilnih in možganskožilnih boleznih v poglavju 4.4).

Zaradi nevarnosti nastanka hipertenzivne krize je metilfenidat kontraindiciran pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z neselektivnimi, ireverzibilnimi zaviralci MAO oziroma so se z njimi zdravili 2 tedna pred tem (glejte poglavje 4.3).

##### Uporaba skupaj z alkoholom

Alkohol lahko poslabša neželene učinke psihoaktivnih zdravil in tudi metilfenidata na osrednje živčevje, zato je priporočljivo, da bolniki med zdravljenjem ne uživajo alkohola.

##### Uporaba s halogeniranimi anestetiki

Med kirurškim posegom bi lahko prišlo do nenadnega zvišanja krvnega tlaka. Če je načrtovan kirurški poseg, naj bolnik na dan posega ne vzame metilfenidata.

##### Uporaba s centralno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 (npr. klonidin)

Pri sočasni uporabi metilfenidata s klonidinom so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno z nenadno smrtjo. Varnost uporabe metilfenidata v kombinaciji s klonidinom ali drugimi centralno delujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 še niso sistematsko ovrednotili.

##### Uporaba z dopaminergičnimi zdravili

Ob sočasni uporabi metilfenidata in dopaminergičnih učinkovin, vključno z antipsihotiki, je potrebna previdnost. Ker metilfenidat deluje predvsem tako, da poveča zunajcelično koncentracijo dopamina, je lahko njegova sočasna uporaba z neposrednimi in posrednimi agonisti dopamina (vključno z DOPA in tricikličnimi antidepresivi), ali z antagonistami dopamina, vključno z antipsihotiki, povezana s pojavom farmakodinamičnih interakcij.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Na voljo je le malo podatkov o uporabi metilfenidata pri nosečnicah.

V spontanah poročilih so pri novorojencih poročali o primerih srčno-dihalne toksičnosti, pri plodu pa o tahikardiji in dihalni stiski.

Študije pri živalih so pokazale samo toksičnost za razmnoževanje pri odmerkih, ki so toksični tudi za samico (glejte poglavje 5.3).

Uporaba metilfenidata med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če na osnovi klinične ocene, odložitev zdravljenja predstavlja večje tveganje za nosečnost.

##### Dojenje

Metilfenidat so našli v mleku ženske, ki se je zdravila z njim.

Obstaja eno poročilo o dojenču, pri katerem je v obdobju izpostavljenosti metilfenidatu, prišlo do nespecifičnega zmanjšanja telesne mase, vendar si je, potem ko je mati prekinila zdravljenje z metilfenidatom, opomogel in pridobil na masi. Tveganje za dojenčka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba, ali naj mati preneha dojiti ali naj raje prekine zdravljenje z metilfenidatom, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Metilfenidat lahko povzroči omotico, zaspanost in motnje vida, vključno s težavami z akomodacijo očesa, dvojnimi in zameglenim vidom. Lahko ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava teh učinkov in jim svetovati naj se izogibajo potencialno nevarnim aktivnostim, kot sta vožnja in upravljanje z motornimi vozili, če se ti učinki pojavijo.

#### 4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica prikazuje vse neželene učinke (NUZ), ki so jih opazili med kliničnimi preskušanji, in spontana poročila iz postmarketinških izkušenj {lastniško ime zdravila}, vključno s tistimi, ki so bili poročani z drugimi farmacevtskimi oblikami, ki vsebujejo metilfenidatijev klorid. Če so bile pogostnosti NUZ z {lastniško ime zdravila} in drugimi farmacevtskimi oblikami metilfenidata različne, je bila uporabljena višja pogostnost od obeh.

Ocena pogostnosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                             | Neželeni učinek |                |                                                                                                                                         |       |                                                                   |               |
|---------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                             | Pogostnost      |                |                                                                                                                                         |       |                                                                   |               |
|                                             | zelo pogosti    | pogosti        | občasni                                                                                                                                 | redki | zelo redki                                                        | ni znana      |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    |                 | nazofaringitis |                                                                                                                                         |       |                                                                   |               |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> |                 |                |                                                                                                                                         |       | anemija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitopenična purpura | pancitopenija |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>            |                 |                | preobčutljivostne reakcije, kot so angionevrotični edem, anafilaktične reakcije, otekanje ušesne školjke, bulozna stanja, eksfoliativna |       |                                                                   |               |

| Organski sistem                        | Neželen učinek       |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Pogostnost           |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                |
|                                        | zelo pogosti         | pogosti                                                                                                                                   | občasni                                                                                                                                                                                                                              | redki                             | zelo redki                                                                                                                                                                          | ni znana                                                                                                                                                                                       |
|                                        |                      |                                                                                                                                           | stanja, koprivnica, pruritus, izpuščaji                                                                                                                                                                                              |                                   |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                |
| <b>Presnovne in prehranske motnje*</b> |                      | anoreksija, zmanjšan tek, zmerno zmanjšana telesna masa in zmanjšano pridobivanje telesne višine med daljšo uporabo zdravila pri otrocih* |                                                                                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                |
| <b>Psihiatrične motnje*</b>            | nespečnost, živčnost | anoreksija, labilno čustvovanje, agresivnost*, vznemirjenost*, tesnoba*, depresija*, razdražljivost, nenormalno vedenje                   | psihotična motnja*, slušne, vidne in tipne halucinacije*, jeza, samomorilne misli*, spremenjeno razpoloženje, nihanje razpoloženja, nemir, jokavost, tiki*, poslabšanje tikov Touretteovega sindroma*, hipervigilnost, motnje spanja | manija*, zmedenost, motnje libida | poskus samomora (vključno z uspešnim samomorom*, prehodno depresivno razpoloženje*, nenormalno mišljenje, apatija, ponavljanje vedenjskih vzorcev, pretirana osredotočenost         | prividi*, motnje razmišljanja*, stanje zmedenosti, Primeri zlorabe in odvisnosti so pogostejše opisali pri farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem.                                     |
| <b>Bolezni živčevja</b>                | glavobol             | omotica, diskinezija, psihomotorična hiperaktivnost, somnolenca                                                                           | sedacija, tremor                                                                                                                                                                                                                     |                                   | konvulzije, horeoatetoidni gibi, reverzibilni ishemični nevrolški primanjkljaj, nevroleptični maligni sindrom (NMS) (poročila so bila slabo dokumentirana pri večini teh poročil so | možganskožilne bolezni* (vključno z vaskulitisom, možganskimi krvavitvami, možganskožilnimi inzultmi, možganskim arteritisom in zamašitvijo možganskega žilja), konvulzije grand mal*, migrena |

| Organski sistem                                                | Neželen učinek |                                                                                                                                                       |                           |                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Pogostnost     |                                                                                                                                                       |                           |                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |
|                                                                | zelo pogosti   | pogosti                                                                                                                                               | občasni                   | redki                                             | zelo redki                                                                                          | ni znana                                                                                 |
|                                                                |                |                                                                                                                                                       |                           |                                                   | bolniki prejeli tudi druga zdravila in ni gotovo, kakšno vlogo je imel metilfenidat v teh primerih) |                                                                                          |
| <b>Očesne bolezni</b>                                          |                |                                                                                                                                                       | dvojni vid, zamegljen vid | težave z akomodacij o vida, midriaza, motnje vida |                                                                                                     |                                                                                          |
| <b>Srčne bolezni*</b>                                          |                | aritmija, tahikardija, palpitacije                                                                                                                    | bolečina v prsih          | angina pectoris                                   | srčni zastoj, miokardni infarkt                                                                     | supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole, ekstrasistole |
| <b>Žilne bolezni*</b>                                          |                | hipertenzija                                                                                                                                          |                           |                                                   | možganski arteritis in/ali zamašitev možganskega žilja, periferna hladnost, Raynaudov fenomen       |                                                                                          |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                | kašelj, bolečine v žrelu in grlu                                                                                                                      | dispneja                  |                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                | trebušne bolečine, driska, slabost, želodčne težave in bruhanje [izpolni država članica kot je primerno] - "ti učinki se običajno pojavijo na začetku | zaprtje                   |                                                   |                                                                                                     |                                                                                          |

| Organski sistem                                              | Neželen učinek |                                                                                          |                                                              |                                          |                                                                                                                            |                                               |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                              | Pogostnost     |                                                                                          |                                                              |                                          |                                                                                                                            |                                               |
|                                                              | zelo pogosti   | pogosti                                                                                  | občasni                                                      | redki                                    | zelo redki                                                                                                                 | ni znana                                      |
|                                                              |                | zdravljenja in jih lahko bolnik ublaži s sočasnim uživanjem hrane”; suha usta            |                                                              |                                          |                                                                                                                            |                                               |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 |                |                                                                                          | zvišane koncentracije jetrnih encimov                        |                                          | nenormalno delovanje jeter, vključno z jetrno komo                                                                         |                                               |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              |                | alopecija, pruritus, izpuščaj, urtikarija                                                | angionevrotični edem, bulozni izpuščaj, eksfoliativna stanja | Hiperhidroza, makulozni izpuščaj, eritem | multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, medikamentozni izpuščaj, ki se vedno pojavlja na istem mestu                 |                                               |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |                | artralgija                                                                               | mialgija, trzanje mišic                                      |                                          | mišični krči                                                                                                               |                                               |
| <b>Bolezni sečil</b>                                         |                |                                                                                          | hematurija                                                   |                                          |                                                                                                                            |                                               |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           |                |                                                                                          |                                                              | ginekomastija                            |                                                                                                                            |                                               |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |                | zvišana telesna temperatura, zastoj rasti med daljšo uporabo zdravila pri otrocih*       | bolečine v prsih, utrujenost                                 |                                          | nenadna srčna smrt*                                                                                                        | tiščanje v prsih, zvišana telesna temperatura |
| <b>Preiskave</b>                                             |                | spmembe krvnega tlaka in srčne frekvence (običajno povečanje)*, zmanjšanje telesne mase* | šum na srcu*, zvišanje jetrnih encimov                       |                                          | zvišanje koncentracije alkalne fostataze v krvi, zvišanje koncentracije bilirubina v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, |                                               |

| Organski sistem | Neželen učinek |         |         |       |                                  |          |
|-----------------|----------------|---------|---------|-------|----------------------------------|----------|
|                 | Pogostnost     |         |         |       |                                  |          |
|                 | zelo pogosti   | pogosti | občasni | redki | zelo redki                       | ni znana |
|                 |                |         |         |       | nenormalno število belih krvničk |          |

\* Glejte poglavje 4.4

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravljenju bolnikov, ki so zaužili prevelik odmerek te farmacevtske oblike, je treba upoštevati zapoznelo sproščanje metilfenidata iz nje.

### Znaki in simptomi

Akutno preveliko odmerjanje zdravila X lahko vodi do bruhanja, vznemirjenosti, tremorja, hiperrefleksije, trzanja mišic, konvulzij (ki jim lahko sledi koma), evforije, zmedenosti, halucinacij, delirija, potenja, pordelosti, glavobola, izrazito zvišane telesne temperature, tahikardije, palpitacij, srčnih aritmij, hipertenzije, midriaze in suhih sluznic, predvsem zaradi prekomerne stimulacije osrednjega in simpatičnega živčnega sistema.

### Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje metilfenidata ni specifičnega antidota.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja sestoji iz ustreznih podpornih ukrepov.

Bolnik mora biti zavarovan pred samopoškodovanjem in pred zunanjimi dražljaji, ki bi poslabšali že tako prisotno prekomerno stimulacijo. Če znaki in simptomi niso prehudi in je bolnik pri zavesti, mu lahko izpraznimo želodec s sprožanjem bruhanja ali izpiranjem želodca. Preden opravite izpiranje želodca, nadzorujte bolnikovo vznemirjenost in epileptične napade, če so prisotni, in zavarujte dihalne poti. Med druge ukrepe za detoksifikacijo črevesja sodi tudi uporaba aktivnega oglja in odvajala. V primeru hude zastrupitve pa morate bolniku najprej dati skrbno titriran odmerek benzodiazepina, preden opravite izpiranje želodca.

Na voljo mora biti intenzivna nega za ohranjanje zadostne prekrvavitve in izmenjave plinov v dihalih. Zaradi visoke telesne temperature bodo morda potrebni tudi postopki zunanjega ohlajevanja bolnika.

Učinkovitost peritonealne dialize ali zunajtelesne hemodialize pri prevelikem odmerjanju metilfenidata še ni bila ugotovljena.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Kancerogenost

V življenjskih študijah kancerogenosti na podganah in miših, so samo pri mišjih samicah opazili povečano število malignih jetrnih tumorjev. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Metilfenidat ni vplival na uspešnost reprodukcije ali na plodnost pri majhnih večkratnih kliničnih odmerkih.

### Nosečnost- razvoj embria/ploda

Metilfenidat ni teratogen pri podganah in kuncih. Pri odmerkih, ki so toksični za mater, so pri podganah opazili toksičnost za plod (to je popolna izguba ploda) in toksičnost za mater.



## **NAVODILO ZA UPORABO**

...[ ]...

## **1. KAJ JE METILFENIDAT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

...[ ]...

Metilfenidat se uporablja za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) pri mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let, ko so se drugi nefarmacevtski ukrepi sami izkazali za nezadostne.

Metilfenidat je treba uporabljati skupaj z drugimi oblikami zdravljenja kot del celovitega programa zdravljenja. Program celovitega zdravljenja navadno vključuje psihološke, izobraževalne in socialne ukrepe ter tudi zdravljenje z zdravili in je usmerjen k uravnoteženju otrok, ki imajo motnje pozornosti s hiperaktivnostjo in simptome, ki lahko vključujejo kronično anamnezo kratkotrajne pozornosti, raztresenosti, čustvene labilnosti, impulzivnosti, zmerne do hude hiperaktivnosti, blagih nevroloških znakov in neobičajne elektroencefalografije (EEG). Učenje je lahko prizadeto ali pa ne. Diagnoze ne moremo postaviti le na podlagi prisotnosti enega ali več simptomov. Ustrezna diagnoza zahteva uporabo medicinskih in posebnih psiholoških, izobraževalnih in socialnih virov.

**Metilfenidat se lahko uporablja le pod nadzorom specialista za motnje vedenja pri otrocih in/ali mladostnikih, ki lahko edini zdravilo tudi uvede.**

Zdravljenje z metilfenidatom ni indicirano za zdravljenje vseh otrok z motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo, odločitev o uporabi zdravila pa mora temeljiti na zelo strogi oceni resnosti in dolgotrajnosti otrokovih simptomov ob upoštevanju starosti otroka. Metilfenidat je treba vedno uporabiti skladno z odobrenimi indikacijami in v skladu s smernicami za predpisovanje/diagnosticiranje.

...[ ]...

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli metilfenidat

...[ ]...

### Ne jemljite metilfenidata:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na (preobčutljivi za) metilfenidat ali katerokoli sestavino metilfenidata;
- če imate vi ali vaš otrok glavkom (povišan očesni tlak);
- če imate vi ali vaš otrok feokromocitom (tumor nadledvične žleze);
- če vi ali vaš otrok jemljete zdravila, znana kot zaviralci monoaminooksidaz, za zdravljenje depresije ali pa ste v zadnjih 14 dnevih vzeli zaviralce monoaminooksidaz;
- če imate vi ali vaš otrok težave s ščitnico;
- če vi ali vaš otrok trpite za anoreksijo, nervozo ali anoreksičnimi motnjami;
- če vi ali vaš otrok trpite za depresijo, motnjami razpoloženja, manijo ali imate samomorilne misli;
- če vi ali vaš otrok trpite za psihotičnimi simptomi ali shizofrenijo ali psihopatsko/mejno osebnostno motnjo;
- če imate vi ali vaš otrok diagnozo ali anamnezo hude in epizodične bipolarnosti (afektivne) motnje (tipa I);
- če ima vaš otrok težave s srcem, kot so anamneza srčnega infarkta, nerednega bitja srca, bolečine in nelagodja v prsnem košu, odpovedi srca, bolezni srca ali večjih težav v zgradbi ali delovanju srca, ki so bile prisotne ob rojstvu;
- če imate vi ali vaš otrok zelo visok krvni tlak ali zožene krvne žile, kar lahko povzroči bolečine v rokah in nogah;
- če ima vaš otrok cerebrovaskularno motnjo, kot je kap, možgansko anevrizmo ali žilne nepravilnosti, vključno z možganskim vaskulitisom.

Metilfenidat ni odobren za uporabo pri odraslih z motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo.

Metilfenidat se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 6 let, ali starejšim osebam, saj varnost in koristi uporabe v teh starostnih skupinah nista bili dokazani.

### Bodite posebno pozorni pri uporabi metilfenidata in obvestite svojega zdravnika:

- če ste vi ali vaš otrok dobili navodila, da jemljete te tablete več kot 12 mesecev (glejte poglavje 3 spodaj o dolgoročni uporabi);
- če je vaš otrok vstopil v puberteto (najstniška leta);
- če je vaš otrok tik pred prekinitvijo jemanja metilfenidata, saj želi zdravnik spremljati vašega otroka glede depresije;
- če ima vaš otrok bolezen srca ali drugo resno težavo s srcem;
- če je vaš otrok imel epileptične napade (konvulzije, epilepsijo) ali neobičajne elektroencefalografije (slikanje možganov z elektroencefalogramom);
- če ima vaš otrok visok krvni tlak;
- če ima vaš otrok jetrne ali ledvične težave;
- če imate vi ali vaš otrok psihiatrične motnje;
- če ima vaš otrok motorične ali govorne tike (težko obvladljivo, ponavljajoče trzanje katerega koli dela telesa ali ponavljajoči glasovi in besede);
- če vaš otrok vidi, sliši ali čuti stvari, ki jih ni (halucinacije);
- če vaš otrok verjame stvarjem, ki niso resnične (blodnje);
- če se vaš otrok počuti nenavadno sumničavega (paranoja);
- če vaš otrok doživlja nihanja razpoloženja, kot so hitre ali impulzivne misli, ki jim sledi občutek razdražljivosti ali čustvene in socialne odrezanosti;
- če ima vaš otrok samomorilne misli ali dejanja;
- če se vaš otrok počuti potrto ali krivo;
- če se vaš otrok počuti vznemirjenega, nestrpnega ali napetega;
- če vaš otrok doživlja novo napadalno in sovražno vedenje ali njegovo poslabšanje.

**Pred zdravljenjem obvestite zdravnika, če se katerokoli od zgoraj navedenih**

**stanj nanaša na vas ali vašega otroka.**

**Pred pričetkom zdravljenja z metilfenidatom bo zdravnik opravil sledeče preglede:**

Da se bo lahko zdravnik odločil, ali je metilfenidat pravo zdravilo za vas ali vašega otroka, se boste z njim posvetovali o sledečem:

- o kakršnihkoli zdravilih, ki jih jemljete vi ali vaš otrok;
- o kakršnihkoli drugih zdravstvenih stanjih (kot so obolenja srca), ki zadevajo vas, vašega otroka ali družino;
- o družinski anamnezi nenadne nerazložljive smrti v družini;
- o vašem počutju ali počutju vašega otroka, ali npr. ste vznemirjeni, imate čudne misli ali ste imeli katerega od teh občutkov v preteklosti;
- o kakršnihkoli sedanjih ali preteklih težavah duševnega zdravja/psihiatričnih/vedenjskih težavah, ki zadevajo vas, vašega otroka ali druge člane družine. Zdravnik se bo posebej posvetoval glede tveganja, da se pri vas ali vašem otroku razvije bipolarna (afektivna) motnja, in bo zato pregledal psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarne motnje in depresije;
- da bo vam in vašemu otroku izmeril telesno višino in maso, srčni utrip in krvni tlak ter vrednosti zabeležil na diagram;
- o morebitni družinski anamnezi tikov.

Pomembno je, da navedete vse podatke, da se bo lahko zdravnik odločil, ali je metilfenidat pravo zdravilo za vas ali vašega otroka. Zdravnik lahko odloči, da je treba, preden vzamete to zdravilo, pri vas ali vašem otroku opraviti še druge medicinske preskuse.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Če vi ali vaš otrok jemljete druga zdravila, lahko metilfenidat vpliva na uspešnost delovanja drugih zdravil ali povzroči neželene učinke. Preden vzamete metilfenidat, se posvetujte z zdravnikom, če vi ali vaš otrok jemljete katerokoli od sledečih zdravil:

- neselektivne ireverzibilne zaviralce monoaminooksidaz (ki se uporabljajo za zdravljenje depresije);
- vazopresorske agense (zdravila, ki lahko zvišajo krvni tlak);
- zdravila, ki se uporabljajo za znižanje krvnega tlaka, na primer klonidin, gvanetidin, verapamil, propranolol itd.;
- nekatera zdravila proti kašlju in prehladu, ki vsebujejo sestavine, ki lahko vplivajo na krvni tlak, zato je pomembno, da se ob nakupu kateregakoli od teh izdelkov posvetujete s svojim farmacevtom;
- zdravila proti depresiji, vključno z amitriptilinom, imipraminom in flouksetinom, paroksetinom;
- zdravila proti epilepsiji (antikonvulzivi) (npr. fenobarbital, fenitoin, primidon itd.);
- zdravila, ki redčijo kri in tako preprečujejo tvorbo krvnih strdkov (sredstva za redčenje krvi, npr. varfarin);
- dopaminergična zdravila, vključno z antipsihotiki.

Če je načrtovan kirurški poseg z uporabo halogeniranega anestetika (določena oblika anestetika), vi ali vaš otrok zaradi tveganja nenadnega dviga krvnega tlaka med operativnim posegom na dan kirurškega posega ne smete vzeti metilfenidata.

### **Testiranje na droge**

To zdravilo lahko da pozitivne rezultate pri testiranju na uporabo drog.

Če dvomite, ali je katero od zdravil, ki ga jemljete vi ali vaš otrok, vključeno na zgornji seznam, se pred jemanjem metilfenidata posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

*{Za vključitev v navodilo za uporabo nespremenjenih formulacij za sproščanje metilfenidata:}*

### **„Jemanje metilfenidata skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje metilfenidata s hrano lahko pomaga ublažiti bolečine v želodcu, občutke slabosti ali bruhanje.“

### **Jemanje metilfenidata z alkoholom**

Ob jemanju tega zdravila vi ali vaš otrok ne smete piti alkohola, saj lahko alkohol poslabša neželene učinke tega zdravila. Ne pozabite, da nekatera živila in zdravila vsebujejo alkohol.

### **Nosečnost in dojenje**

Pred uporabo metilfenidata obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če ste vi ali vaš otrok:

- spolno aktivni. Zdravnik vam bo svetoval glede kontracepcije;
- noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči. Zdravnik bo odločil, ali naj vi ali vaša hči uporabljata metilfenidat;
- dojite ali načrtujete dojenje. Le malo podatkov nakazuje na to, da se metilfenidat prenaša v materino mleko. Zato bo zdravnik odločil, ali naj vi ali vaša hči med jemanjem metilfenidata dojita.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ob jemanju metilfenidata se lahko pojavijo omotičnost, dremavost in motnje vida. Dokler niste prepričani, da vas ali vašega otroka ti neželeni učinki ne bodo prizadeli, je lahko izvajanje dejavnosti, kot so vožnja, upravljanje strojev, vožnja kolesa ali plezanje na drevesa, nevarno.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah metilfenidata**

*{izpolni država članica, če je to primerno}*

...[ ]...

### **3. KAKO <JEMATI> <UPORABLJATI> metilfenidat**

...[ ]...

Zdravnik bo pred pričetkom zdravljenja, ob vsaki spremembi odmerka in nato vsaj vsakih 6 mesecev ali ob vsakem obisku izvedel različne preskuse, da zagotovi, da je metilfenidat še vedno sprejemljivo varen in koristen. Ti bodo:

- merjenje krvnega tlaka in srčnega utripa ter beleženje teh vrednosti na diagramu ob vsaki spremembi odmerka ter nato vsaj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku;
- merjenje telesne višine, mase in teka ter beleženje teh vrednosti na diagramu ob vsaki spremembi odmerka ter nato vsaj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku;
- ocena psihiatričnih simptomov ob vsaki spremembi odmerka in nato vsaj vsakih šest mesecev ali ob vsakem obisku.

### **Titriranje odmerka**

Ob začetku zdravljenja z metilfenidatom je treba odmerek skrbno titrirati. Titriranje odmerka začnemo z najmanjšim možnim odmerkom.

<Pri <jemanju> <uporabi> metilfenidata natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte <z zdravnikom> ali <s farmacevtom>.> <Običajen odmerek je ...>

**Če se vi ali vaš otrok ob jemanju tega zdravila ne počutite bolje, lahko zdravnik odloči, da potrebujete drugo zdravljenje. Če se po 1 mesecu zdravljenja z metilfenidatom otrokovo stanje ne izboljša, obvestite svojega zdravnika.**

### **Dolgoročno zdravljenje**

Ni potrebe, da je zdravljenje z metilfenidatom neomejeno. Če jemljete metilfenidat več kot eno leto, mora zdravnik enkrat na leto za kratek čas prekiniti vaše zdravljenje z metilfenidatom, da preveri, ali zdravilo še potrebujete. Po začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja z metilfenidatom lahko vi ali vaš otrok še naprej opazite njegovo korist. To se lahko zgodi med šolskimi počitnicami.

Bolnike na dolgoročni terapiji (tj. več kot 12 mesecev) je treba skrbno neprekinjeno spremljati, zlasti srčnožilno stanje, rast, tek, razvoj *de novo* ali poslabšanje predhodno obstoječih psihiatričnih simptomov.

### **Zloraba**

Vašega otroka je treba spremljati za tveganje rekreativne uporabe, napačne uporabe in zlorabe metilfenidata. Dolgotrajna zloraba metilfenidata lahko vodi v izrazito odpornost, psihološko odvisnost, neobičajno vedenje, psihotične epizode. To zdravilo je namenjeno izključno vam ali vašemu otroku. Predpiše ga lahko le zdravnik, zato ga ne smete dajati drugim. Drugim ljudem lahko škodi, kljub temu, da imajo enake simptome kot vaš otrok.

### **Če ste <vzeli> <uporabili> večji odmerek metilfenidata, kot bi smeli**

Če vi ali vaš otrok vzamete preveč tablet, se takoj obrnite na zdravnika ali nezgodni oddelek najbližje bolnišnice in jih obvestite, koliko tablet ste vzeli.

Znaki prevelikega odmerjanja so lahko: bruhanje, vznemirjenost, tresavica, povečani neobvladljivi gibi, trzanje mišic, napadi (lahko jim sledi koma), občutek pretirane sreče, zmedenost (huda zmedenost), halucinacije (videti, čutiti ali slišati stvari, ki niso resnične), znojenje, rdečica, glavobol, povišana telesna temperatura, spremembe v bitju srca (počasno, hitro ali neredno), visok krvni tlak, razširjene zenice, suha usta in nos.

### **Če ste pozabili <vzeti> <uporabiti> metilfenidat**

morate vi ali vaš otrok vzeti naslednji odmerek ob predpisanem času. Nikoli ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo <tableto> <prejšnji odmerek> <...>.

### **Če ste prenehali <jemati> <uporabljati> methylphenidate**

Uporabe tablet ne smete prekiniti nenadoma. Skrbno upoštevajte nasvete svojega zdravnika. Ob odtegnitvi zdravila je potreben skrben nadzor, saj se ob tem lahko razkrijeta depresija in tudi dolgotrajna prevelika aktivnost.

<Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte <z zdravnikom> <ali> <s farmacevtom>.>

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi metilfenidat neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Verjetnost, da se pojavijo neželeni učinki, je naslednja:

Zelo pogosti (pri več kot 1 osebi od 10)

Pogosti (pri več kot 1 osebi od 100 in pri manj kot 1 osebi od 10)

Občasni (pri več kot 1 osebi od 1 000 in pri manj kot 1 osebi od 100)

Redki (pri več kot 1 osebi od 10 000 in pri manj kot 1 osebi od 1 000)

Zelo redki (pri manj kot 1 osebi od 10 000)  
Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogostejši neželeni učinki so živčnost, nespečnost in glavobol.

Nekateri neželeni učinki so lahko **resni**. Če trpite za katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov ali vas skrbi glede kateregakoli od le-teh, **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**:

- hude spremembe razpoloženja ali osebnosti;
- manija;
- psihotične motnje, vključno z vidnimi, tipnimi ali slušnimi halucinacijami ali blodnjami;
- palpitacije, nerazložljiva omedlevica, bolečina v prsih, zasoplost (to so včasih lahko znaki srčnega obolenja);
- paraliza ali ovirano gibanje in oslavljen vid, motnje govora (to so lahko znaki možganskega vaskulitisa).

### **Učinki na rast in dozorevanje**

Če se metilfenidat uporablja daljši čas, lahko pri nekaterih otrocih zavira rast (zaviranje pridobivanja telesne mase in/ali višine). Zato bo zdravnik skrbno opazoval telesno višino in maso vas ali vašega otroka kot tudi, kako dobro se vi ali vaš otrok prehranjujete. Če vi ali vaš otrok ne rastete ali ne pridobivate na telesni masi po pričakovanjih, se lahko zdravljenje vas ali vašega otroka z metilfenidatom za krajši čas prekine.

Drugi neželeni učinki so:

### **Infekcijske in parazitske bolezni**

Pogosti: nazofaringitis

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Zelo redki: anemija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitopenična purpura

Neznani: pancitopenija

### **Bolezni imunskega sistema**

Občasni: preobčutljivostne reakcije, kot so angionevrotski edem, anafilaktične reakcije, zatekanje ušes, bulozna stanja, eksfoliativne bolezni, urtikarije, pruritus, izpuščaji in erupcije

### **Presnovne in prehranske motnje\***

Pogosti: anoreksija, zmanjšan tek, zmerno zmanjšano pridobivanje telesne mase in višine pri daljši uporabi pri otrocih\*

### **Psihiatrične motnje\***

Zelo pogosti: nespečnost, živčnost

Pogosti: anoreksija, čustvena labilnost, napadalnost\*, vznemirjenje\*, anksioznost\*, depresija\*, razdražljivost, neobičajno vedenje

Občasni: psihotične motnje\*, slušne, vidne in tipne halucinacije\*, jeza, samomorilni naklepi\*, sprememba razpoloženja, nihanje razpoloženja, nemir, jokavost, tiki\*, poslabšanje predhodno obstoječih tikov ali Tourettovega sindroma\*, hipervigilnost, motnja spanja

Redki: manija\*, zmedenost, motnja libida

Zelo redki: poskus samomora (vključno z izvedenim samomorom)\*, prehodno depresivno razpoloženje\*, neobičajno mišljenje, apatija, ponavljajoče vedenje, pretirano osredotočanje

Neznani: blodnje\*, motnje mišljenja\*, stanje zmedenosti

### **Bolezni živčevja**

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: omotičnost, diskinezija (motena sposobnost gibanja), psihomotorična hiperaktivnost, zaspanost

Občasni: sedacija (pomiritev), tremor

Zelo redki: konvulzije (krči), horeoatetoidni gibi, reverzibilni ishemični nevrološki primanjkljaj, nevroleptični maligni sindrom (ker so v večini primerov bolniki prejeli tudi druga zdravila in ker so bila poročila slabo dokumentirana, vloga metilfenidata ni jasna).

Neznani: cerebrovaskularne motnje\* (vključno z vaskulitisom, možganskimi krvavitvami, cerebrovaskularnimi poškodbami, možganskim arteritisom, zaporo možganske žile), generalizirani tonično-klonični krči\*, migrena

### **Očesne bolezni**

Občasni: dvojni vid, zamegljen vid

Redki: težave s prilagajanjem očesa, razširjene zenice, motnja vida

### **Srčne bolezni\***

Pogosti: aritmija, tahikardija, palpitacije

Občasni: bolečina v prsih

Redki: angina pectoris (prsna stiska)

Zelo redki: zastoj srca, miokardni infarkt

Neznani: supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole, ekstrasistole

### **Žilne bolezni\***

Pogosti: hipertenzija

Občasni:

Zelo redki: možganski arteritis in/ali zapora, periferna hladnost, Raynaudov fenomen

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

Pogosti: kašelj, bolečine v grlu in žrelu

Občasni: dispneja

### **Bolezni prebavil**

Pogosti: bolečine v trebuhu, driska, navzeja, nelagodje v želodcu in bruhanje *{vključiti v navodilo za uporabo nespremenjenih formulacij za sproščanje :}* „ti se najpogosteje pojavijo na začetku zdravljenja in jih lahko olajšamo s sočasnim zaužitjem hrane“, suha usta.

Občasni: zaprtje

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Občasni: povišani jetrni encimi

Zelo redki: neobičajno delovanje jeter, vključno z jetrno komo

### **Bolezni kože in podkožja**

Pogosti: alopecija, pruritus, izpuščaj, urtikarija

Občasni: angionevrotski edem, bulozna stanja, eksfoliativne bolezni

Redki: hiperhidroza, makularni izpuščaj, eritem

Zelo redki: multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, z jemanjem zdravil povezana erupcija

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti**

Pogosti: artralgija

Občasni: mialgija, trzanje mišic

Zelo redki: mišični krči

### **Bolezni sečil**

Občasni: hematurija

### **Motnje reprodukcije in dojk**

Redki: ginekomastija



### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Pogosti: pireksija, zastoj v rasti pri daljši uporabi pri otrocih\*

Občasni: bolečina v prsih, utrujenost

Zelo redki: nenadna srčna smrt\*

Neznani: nelagodje v prsnem košu, hiperpireksija (izredno povišana telesna temperatura)

### **Preiskave**

Pogosti: spremembe krvnega tlaka in srčnega utripa (najpogosteje zvišanje)\*, zmanjšana telesna masa\*

Občasni: srčni šum\*, povišani jetrni encimi

Zelo redki: zvišana krvna alkalna fosfataza, zvišan krvni bilirubin, znižano število trombocitov, neobičajno število belih krvničk

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

...[ ]...

**DODATEK IV**  
**POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## POGOJI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nacionalni pristojni organi, katerih delo usklajuje referenčna država članica, kadar je smiselno, zagotovijo, da imetniki dovoljenj za promet z zdravilom izpolnjujejo naslednje pogoje:

### Podatki o zdravilu

#### Navodilo za uporabo

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo uskladiti zadevno besedilo navodila za uporabo tako, da odraža spremembe, ki so predlagane v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Besedilo navodila za uporabo, o katerem soglaša CHMP, je treba popraviti, da bo za bolnika bolj berljivo, in nato preveriti na uporabnikih.

### Učinki na srčno-žilni sistem in cerebrovaskularni sistem

Študija, ki je zasnovana za:

- 1) vrednotenje povezave med uporabo zdravil za ADHD in tveganjem resnega srčno-žilnega obolenja pri otrocih in mladih ljudeh, starih od 2 do 24 let;
- 2) vrednotenje povezave med uporabo zdravil za ADHD in tveganjem resnega srčno-žilnega obolenja pri odraslih, starih od 25 do 64 let; in
- 3) dodatne analize, ki so pomembne za tiste, ki sprejemajo odločitve, kot so klinično osebje, državni programi Medicaid in starši/bolniki.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo ovrednotili končno poročilo študije po objavi in v skladu z izsledki posodobili osrednji načrt obvladovanja tveganja ter po potrebi osrednji povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo.

### Citogenost

Študija CRIT124D2201 „*Odprto, z behaviorističnim zdravljenjem nadzorovano vrednotenje učinkov metilfenidata s podaljšanim sproščanjem (Ritalin LA) na pogostnost citogenetskih nenormalnosti pri otrocih, starih od 6 do 12 let, z motnjo pomanjkanja pozornosti in hiperaktivnostjo*“. Posodobiti je treba osrednji načrt obvladovanja tveganja ter po potrebi osrednji povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo, da bodo odražali izsledke te študije.

Študija NCT 00341029 „*Merjenje citogenetskih končnih točk v limfocitih otrok z diagnozo motnje pomanjkanja pozornosti in hiperaktivnosti (ADHD), ki se zdravijo z metilfenidatom ali zdravilom Adderall*“, ki jo je opravil ameriški inštitut National Institute of Environmental Health Sciences v sodelovanju z agencijo FDA. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo ovrednotili končno poročilo študije po objavi in posodobili načrt obvladovanja tveganja ter po potrebi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo, da bodo odražali izsledke te študije.

### Rast, razvoj in spolno zorenje

Sledenje študiji MTA. „*Učinki stimulacijskih zdravil na rast v MTA (Študija multimodalnega zdravljenja ADHD)*“, ki ga je opravila MTA Cooperative Group. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo ovrednotili končno poročilo študije po objavi in posodobili načrt obvladovanja tveganja ter po potrebi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo, da bodo odražali izsledke te študije.

Študija spolnega zorenja: dveletna, dolgoročna, odprta, prospektivna študija 150 mladostnikov (12–17 let) z ADHD, ki so jo začeli raziskovalci v ZDA, da bi določili, ali zdravljenje z metilfenidatom prepreči kajenje v tej populaciji. Čeprav se študija osredotoča na preprečevanje kajenja, se v dveletnem obdobju sledenja vsakih 6 mesecev opravi preiskava z ocenjevanjem po Tannerju ter se

spremlja pubertetni razvoj vsakega preiskovanca, da bi ugotovili, ali metilfenidat vpliva na rast in razvoj mladostnikov v primerjavi z normami populacije. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo pridobili končno poročilo študije po objavi in posodobili načrt obvladovanja tveganja ter po potrebi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo, da bodo odražali izsledke te študije.

### **Psihiatrični učinki**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo raziskali izvedljivost meta-analize tveganja samomorilnosti, ki je povezana z uporabo metilfenidata pri otrocih in mladostnikih z ADHD na osnovi podatkov kliničnih preskušanj metilfenidata, s katerimi trenutno razpolagajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

Če se presodi, da je analiza na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov izvedljiva, bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom zagotovili vire za podporo analize in posodobili načrt obvladovanja tveganja tako, da bo odražal izsledke analize.

### **Učinki zaradi dolgoročne uporabe**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se zavezali k izvedbi podrobnega vrednotenja izvedljivosti znanstveno veljavne, dobro zasnovane in primerno močne študije dolgoročne varnosti, v kateri bi pregledali specifične končne točne naslednjih izidov:

- i) neželeni kognitivni izidi
- ii) neželeni psihiatrični izidi (npr. motnje razpoloženja, sovražnost in psihotične motnje)

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo upoštevali vključitev podatkov pretežno iz EU, v vrednotenju izvedljivosti pa bo tudi opisano, kateri viri podatkov izven EU se lahko uporabijo kot alternativni viri. Če vrednotenje izvedljivosti pokaže, da je znanstveno veljavna, dobro zasnovana in primerno močna študija možna, se imetniki dovoljenj za promet z zdravilom zavezujejo k predložitvi podrobnega protokola. Pri tem bodo upoštevali predlog, da sledenje posameznemu preiskovancu traja najmanj 5 let. V petletnem obdobju sledenja bo posebno poudarjeno vrednotenje učinkov kumulativne izpostavitve v najmanj 18 mesecih. Ker je to študija brez intervencije, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom ne bodo imeli nadzora nad dejansko prakso predpisovanja. Predlagana starost bolnikov ob vključitvi bo čim nižja in v skladu s starostnimi omejitvami na ovojini (tj. otroci, stari 6 let ali več). Prednostna zasnova bo prospektivna, kohortna študija. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se dogovorili, da bodo ovrednotili primerne primerjalne skupine.

### **Študije uporabe zdravila, vključno z oceno uporabe izven obsega indikacij/zlorabe**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so se zavezali, da bodo za letne revizije v obdobju naslednjih petih let predlagali vse razpoložljive retrospektivne podatke iz vseh držav članic, kjer se metilfenidat uporablja, da se bodo ovrednotile spremembe uporabe zdravila s časom. Po možnosti se uporabljajo merila uporabe, vključno s spremenljivkami, kot so podatki o skupni porabljeni količini, starosti bolnika, spolu, odmerku glede na indikacijo, trajanju uporabe, stalnosti zdravljenja, sočasnih boleznih, sočasno uporabljenih zdravilih, vzorcu uporabe ter specializaciji zdravnika. Ta zaveza se pregleda po 5 letih.

V državah članicah, zajetih v zbirki podatkov IMS, bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom ovrednotili tudi uporabo metilfenidata izven obsega indikacij. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo upoštevali tudi alternativne metode za pregled uporabe (kjer je možno) in uporabe izven obsega indikacij v državah članicah, ki trenutno niso zajete v meddržavnih zbirkah podatkov (na področju EU), kot je IMS.

### **Orodja za izobraževanje**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo pripravili popolnoma usklajena orodja za čim večje zmanjšanje tveganja, ki bodo vsebovala vse pomembne podatke iz poglavja Klinični podatki osrednjega povzetka glavnih značilnosti zdravila. :

- Priporočila zdravnikom za predpisovanje
- Kontrolni sezname za ukrepe pred predpisovanjem in kontrolni sezname za stalno spremljanje, namenjeni osebam, ki predpisujejo zdravilo, ter po možnosti skrbnikom

### **Redna poročila o varnosti zdravila**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom bodo uskladili urnik rednega poročanja o varnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo metilfenidat, ter vsako leto v naslednjih treh letih predložili redno poročilo o varnosti zdravila za posamezna zdravila, po teh treh letih pa se bo pogostnost poročanja pregledala. Sinhronizacija predložitve rednih poročil o varnosti zdravila bo olajšala skupno vrednotenje in usklajen odziv nacionalnih pristojnih organov na posodobitve povzetka glavnih značilnosti zdravila / navodila za uporabo in načrta obvladovanja tveganja.

### **Načrti obvladovanja tveganja**

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo na zahtevo CHMP v osrednjo specifikacijo varnosti vključiti končno osrednjo preglednico ugotovljenih in možnih tveganj.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo v načrtih obvladovanja tveganja redno vrednotiti novo ugotovljena ali možna tveganja ali nove/pomembne podatke o obstoječih ugotovljenih ali možnih tveganjih.