

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Godkännanden för försäljning av läkemedel innehållande METYLFENIDAT

Medlemsstat (EU/EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
AT – Österrike	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 18 mg Retardtabletten	18 mg	Depottablett	Oral användning
AT – Österrike	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 36 mg Retardtabletten	36 mg	Depottablett	Oral användning
AT – Österrike	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 54 mg Retardtabletten	54 mg	Depottablett	Oral användning
AT – Österrike	Janssen-Cilag Pharma GmbH Pfarrgasse 75 A-1232 Wien	Concerta 27 mg Retardtabletten	27 mg	Depottablett	Oral användning
AT – Österrike	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 10 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 20 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	UCB Pharma GmbH Jaqingasse 16-18/3 A-1030 Wien	Equasym retard 30 mg - Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - retardierte Hartkapseln	10 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - retardierte Hartkapseln	20 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 30 mg - retardierte Hartkapseln	30 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning

AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 40 mg - retardierte Hartkapseln	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 5 mg - Tabletten	5 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 10 mg - Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 DE-58638 Iserlohn	Medikinet 20 mg - Tabletten	20 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 20 mg - Kapseln	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 30 mg - Kapseln	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin LA 40 mg - Kapseln	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
AT – Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 A-1235 Wien	Ritalin 10 mg - Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 5 mg -Tabletten	5 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 10 mg -Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
AT – Österrike	Laboratorios Rubio SA C/Industria 29, Poligon Industrial Compte de Sert ES-08755 Castellbisbal (Barcelona)	RUBIFEN 20 mg -Tabletten	20 mg	Tablett	Oral användning
BE – Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 18 MG	18 mg	Depottablett	Oral användning

BE – Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 36 MG	36 mg	Depottablett	Oral användning
BE – Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 54 MG	54 mg	Depottablett	Oral användning
BE – Belgien	JANSSEN CILAG N.V. Roderveldlaan, 1 B-2600 BERCHEM	CONCERTA 27 MG	27 mg	Depottablett	Oral användning
BE – Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE	10 mg	Tablett	Oral användning
BE – Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 20 MG	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
BE – Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 30 MG	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
BE – Belgien	NOVARTIS PHARMA N.V. Medialaan, 40 1800 VILVOORDE	RILATINE MODIFIED RELEASE 40 MG	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
BG – Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
BG – Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
BG – Bulgarien	Johnson & Johnson D.O.O. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning

CY – Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
CY – Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
CY – Cypern	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning
CS – Tjeckien	Novartis s.r.o. Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3, Czech Republic	RITALIN	10 mg	Tablett	Oral användning
CS – Tjeckien	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 18 mg	18 mg	Depottablett	Oral användning
CS – Tjeckien	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 36 mg	36 mg	Depottablett	Oral användning
CS – Tjeckien	Janssen-Cilag s.r.o., Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5 – Smíchov, Czech Republic	CONCERTA 54 mg	54 mg	Depottablett	Oral användning
DK – Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	18 mg	Depottablett	Oral användning
DK – Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	36 mg	Depottablett	Oral användning

DK – Danmark	Janssen-Cilag A/S Hammerbakken 19 DK-3460 Birkerød Denmark	CONCERTA	54 mg	Depottablett	Oral användning
DK – Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denmark	Equasym	5 mg	Tablett	Oral användning
DK – Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denmark	Equasym	10 mg	Tablett	Oral användning
DK – Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denmark	Equasym	20 mg	Tablett	Oral användning
DK – Danmark	UCB Nordic A/S Arne Jacobsen Allé 15, DK-2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg, 20 mg, 30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablett	Oral användning
DA	Medice Arzneimittel Kuhloweg 37-39 Iserlohn Germany	Medikinet CR	10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DA	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Denmark	Motiron	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablett	Oral användning

DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
DA	Novartis Healthcare Lyngbyvej 172 2100 København Ø Denmark	Ritalin Uno	20 mg, 30 mg, 40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
ES – Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 10 mg comprimidos	10 mg	Tablett	Oral användning
ES – Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 20 mg comprimidos	20 mg	Tablett	Oral användning
ES – Spanien	Laboratorios RUBIO, SA Industria 29- Polígono industrial Comte de Sert Castellbisbal 08755	RUBIFEN 5 mg comprimidos	5 mg	Tablett	Oral användning
ES – Spanien	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 27 mg comprimidos de liberación prolongada	27 mg	Depottablett	Oral användning
ES – Spanien	JANSSEN CILAG, SA Paseo de las doce estrellas, 5-7 Madrid 28042	CONCERTA 36 mg comprimidos de liberación prolongada	36 mg	Depottablett	Oral användning

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

ES – Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 30 mg cápsulas liberación prolongada	30 mg	Depottablett	Oral användning
ES – Spanien	Medice Arzneimittel Putter GMBH Kuhloweg, 37 D 58638 Iselohon	MEDIKINET 40 mg cápsulas liberación prolongada	40 mg	Depottablett	Oral användning
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Depottablett	Oral användning
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Depottablett	Oral användning
ET – Estland	Johnson & Johnson UAB, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Depottablett	Oral användning
FI – Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
FI – Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	27 mg	Depottablett	Oral användning
FI – Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
FI – Finland	Janssen-Cilag Oy Metsänneidonkuja 8 02130 Espoo FINLAND	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning
FI – Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
FI – Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
FI – Finland	UCB Pharma Oy Finland Malminkaari 5 00700 Helsinki FINLAND	Equasym Retard	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	5 mg	Tablett	Oral användning

FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	10 mg	Tablett	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet	20 mg	Tablett	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	10 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	20 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	30 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
FI – Finland	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 ISERLOHN GERMANY	Medikinet CR	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
FR – Frankrike	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	18 mg	Depottablett	Oral användning
FR – Frankrike	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	27 mg	Depottablett	Oral användning

FR – Frankrike	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	36 mg	Depottablett	Oral användning
FR – Frankrike	JANSSEN CILAG S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France	CONCERTA LP	54 mg	Depottablett	Oral användning
FR – Frankrike	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	10 mg	Tablett	Oral användning
FR – Frankrike	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	20 mg	Tablett	Oral användning
FR – Frankrike	Laboratorios RUBIO SA c/ Industria 29, Pol.Ind.Comte de Sert 08755 Castellbisbal Barcelona SPAIN	METHYLPHENIDATE RUBIO	5 mg	Tablett	Oral användning
FR – Frankrike	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 10MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

FR – Frankrike	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 20MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
FR – Frankrike	UCB PHARMA S.A. 21 rue de Neuilly BP 314 92003 Nanterre France	QUASYM L.P. 30MG, GELULE A LIBERATION MODIFIEE	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
FR – Frankrike	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE	10 mg	Tablett	Oral användning
FR – Frankrike	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
FR – Frankrike	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
FR – Frankrike	NOVARTIS PHARMA SAS 2-4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	RITALINE L.P.	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
HU – Ungern	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	10 mg	Tablett	Oral användning
HU – Ungern	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	20 mg	Depotkapsel	Oral användning

HU – Ungern	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	30 mg	Depotkapsel	Oral användning
HU – Ungern	Novartis Hungária Kft.Pharma 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47	RITALIN	40 mg	Depotkapsel	Oral användning
IE – Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
IE – Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley, Camberley GU16 7SR, UK	Ritalin LA	20 mg, 30 mg, 40 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
IE – Irland	Janssen-Cilag Ltd, Saunderton, High Wycombe HP14 4HJ, Buckinghamshire, England.	Concerta XL	18 mg, 27 mg 36 mg, 54 mg	Depottablett	Oral användning
IE – Irland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablett	Oral användning
IE – Irland	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-	Equasym XL	10 mg, 20 mg, 30 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 5 mg tablets	5 mg	Tablett	Oral användning
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 10 mg tablets	10 mg	Tablett	Oral användning

IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym 20 mg tablets	30 mg	Tablett	Oral användning
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 10mg Modified-release capsules, hard	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 20mg Modified-release capsules, hard	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IE – Irland	UCB (Pharma) Ireland Ltd Magna Drive, Magna Business Park Citywest Road – Dublin 24 Ireland	Equasym XL 30mg Modified-release capsules, hard	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
LV – Lettland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Depottablett	Oral användning
LV – Lettland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Depottablett	Oral användning
LV – Lettland	UAB Johnson & Johnson, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Depottablett	Oral användning
LV – Lettland	Novartis Finland Oy, Metsanneidonkuja 10, , FI-02130 Espoo, Finland,	Ritalin 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	18 mg	Depottablett	Oral användning

LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	36 mg	Depottablett	Oral användning
LT – Litauen	UAB „Johnson & Johnson“, Geležinio Vilko g. 18A, LT-08104 Vilnius, Lithuania.	CONCERTA	54 mg	Depottablett	Oral användning
PT – Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
PT – Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
PT – Portugal	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. - Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A - Queluz de Baixo - 2734-503 Barcarena	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning
PT – Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
PT – Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
PT – Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. - Rua do Centro Empresarial - Edifício 8 - Quinta da Beloura - 2710-444 Sintra	Ritalina LA	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
PT – Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	5 mg	Tablett	Oral användning

PT – Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	10 mg	Tablett	Oral användning
PT – Portugal	Laboratorios Rubió, S.A. - Calle Industria, 29 - Poligono Industrial Comte de Sert - E-08755 Castellbisbal - Barcelona - Spain	Rubifen	20 mg	Tablett	Oral användning
RO – Rumänien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 18 mg	18 mg	Filmdragerad depottablett	
RO – Rumänien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 36 mg	36 mg	Filmdragerad depottablett	
RO – Rumänien	Janssen-Pharmaceutica N.V. Tumhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium	Concerta 54 mg	54 mg	Filmdragerad depottablett	Oral användning
SE – Sverige	Janssen-Cilag AB Box 7073 SE-192 07 Sollentuna Sweden	Concerta	18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg	Depottablett	Oral användning
SE – Sverige	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 Kobenhavn S Denmark	Equasym Depot	10 mg, 20 mg, 30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
SE – Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Ritalin	10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	10 mg – tablett 20, 30, 40 mg – kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

SE – Sverige	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 DK-2300 København S Denmark	Equasym	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablett	Oral användning
SE – Sverige	Medice Arzneimittel Pütter & Co. KG Kuhloweg 37-39 DE-58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	5, 10, 20 mg – tablett 10, 20, 30, 40 mg – kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 10 MG TABLETS	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 5 MG TABLETS	5 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM 20 MG TABLETS	20 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 10 MG CAPSULES	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 20 MG CAPSULES	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	UCB PHARMA LIMITED, 208 BATH ROAD, SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3WE UNITED KINGDOM	EQUASYM XL 30 MG CAPSULES	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

UK – Förenade kungariket	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, FRIMLEY BUSINESS PARK, FRIMLEY, CAMBERLEY, SURREY GU16 7SR, UNITED KINGDOM	RITALIN	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	18 mg	Depottablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	36 mg	Depottablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	54 mg	Depottablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	JANSSEN-CILAG LIMITED, SAUNDERTON, HIGH WYCOMBE, BUCKINGHAMSHIRE, HP14 4HJ, UNITED KINGDOM	CONCERTA® XL	27 mg	Depottablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	5 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET	20 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	10 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning

UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	20 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	30 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	MEDICE ARZNEIMITTEL PUTTER GMBH & CO KG; KUHLOWEG 37; ISERLOHN 58638; GERMANY	MEDIKINET XL	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
UK – Förenade kungariket	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN- STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	ELMIFITEN	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	ALFRED E TIEFENBACHER GMBH & CO; VAN-DER-SMISSEN- STRASSE 1; HAMBURG D-22767; GERMANY	TIFINIDAT	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	5 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	10 mg	Tablett	Oral användning
UK – Förenade kungariket	LABORATORIOS RUBIÓ S A, C/INDUSTRIAL 29, POLIGONO INDUSTRIAL, COMTE DE SERT, CASTELLBISBAL, BARCELONA E- 08755, SPAIN	TRANQUILYN	20 mg	Tablett	Oral användning

IS – Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf. Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IS – Island	UCB Nordic A/S c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IS – Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym Depot	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IS – Island	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning
IS – Island	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	27 mg	Depottablett	Oral användning
IS – Island	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
IS – Island	Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland.	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
IS – Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	20 mg	Tablett	Oral användning
IS – Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	10 mg	Tablett	Oral användning
IS – Island	UCB Nordic A/S, c/o Vistor hf., Hörgatúni 2, 212 Garðabær, Iceland	Equasym	5 mg	Tablett	Oral användning
IS – Island	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
IS – Island	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IS – Island	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

IS – Island	Novartis Healthcare A/S, c/o Vistor hf., Hörgatún 2, 212 Garðabær, Iceland	Ritalin Uno	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	MPH Novartis 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Novartis Pharma GmbH D-90327 Nuernberg	Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 10mg	11,56 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym 20 mg Tabletten	20 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Medice	Medikid 10mg	11,56 mg	Tablett	Oral användning

	Postfach 2063 D-58634 Iserlohn				
DE – Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Methylphenidat TB	11,56 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	HEXAL AG Postfach 1263 D-83602 Holzkirchen	Methylphenidat HEXAL 10mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet 20 mg	20 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 18 mg Retardtabletten	18 mg	Depottablett	Oral användning
DE – Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 27 mg Retardtabletten	27 mg	Depottablett	Oral användning
DE – Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 36 mg Retardtabletten	36 mg	Depottablett	Oral användning
DE – Tyskland	Janssen-Cilag GmbH 41457 Neuss or Janssen Cilag GmbH Raiffeisenstr.8 41470 Neuss, Germany	CONCERTA 54 mg Retardtabletten	54 mg	Depottablett	Oral användning

DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 10 mg	10 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 20 mg	20 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 5 mg	5 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 5 mg Tabletten	5 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	TAD Pharma GmbH Postfach 720 D-27457 Cuxhaven	METHYLPHENI TAD 20 mg Tabletten	20 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	ratiopharm GmbH D-89070 Ulm	Methylphenidat-ratiopharm 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Elmifiten 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 D-82041 Oberhaching	Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Alfred E.Tiefenbacher GmbH & Co.KG Van-der-Smissen-Str. 1 D-22767 Hamburg	Tifinidat 10 mg Tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning

DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 30 mg	30 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikinet retard 40 mg	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid 20 mg	20 mg	Tablett	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 10 mg	10 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 20 mg	20 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 5 mg	5 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
DE – Tyskland	UCB GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Equasym retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning

DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 30 mg	30 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
DE – Tyskland	Medice Postfach 2063 D-58634 Iserlohn	Medikid retard 40 mg	40 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
EL – Grekland	JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICAL S.A.C.I EIRINIS AVENUE 56, PEFKI, 15121 Tel: +30-210-6140061 Fax: +30-210-6140072	CONCERTA®	18 mg, 36 mg, 54 mg	Depottablett	Oral användning
EL – Grekland	LABORATORIOS RUBIO S.A. C/Industria 29 Pol. Compte de Sert 08755-Castellbisbal (Barcelona) SPAIN Tel:+34-93-772 25 09 Fax: +34-93-772 25 01	METHYLPHENIDATE/RUBIO	5 mg/tab, 10 mg/tab, 20 mg/tab	Tablett	Oral användning
EL – Grekland	UCB A.E. VOULIAGMENIS AVENUE 580, ARGYROUPOLIS 16452	EQUASYM XR	10 mg, 20 mg, 30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
IT – Italien	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	10 mg	Tablett 30	Oral användning
IT – Italien	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Depottablett 30	Oral användning
IT – Italien	NOVARTIS FARMA S.P.A. Largo Umberto Boccioni 1 21040 VARESE	RITALIN	20 mg	Depottablett 100	Oral användning
MT – Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Frimley Business Park, Frimley Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning

MT – Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
MT – Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
MT – Malta	UCB Pharma Limited, 208, Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE United Kingdom	Equasym XL	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
MT – Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	Depottablett	Oral användning
MT – Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	Depottablett	Oral användning
MT – Malta	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	Depottablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Novartis Pharma B.V.; Raapopseweg 1; 6824 DP ARNHEM/NL	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Ratiopharm Nederland BV; Ronde Tocht 11; 1507 CC ZAANDAM/NL	Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 5 mg Tabletten	5 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym 10 mg tabletten	10 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten 33 ; 4822 NK BREDA/NL	Equasym XL 10 mg Capsule	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
NL –	U.C.B. Pharma B.V.; Lage Mosten	Equasym XL 20 mg Capsule	20 mg	Kapsel med modifierad	Oral användning

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

NL – Nederländerna	Janssen-Cilag B.V.; Dr. Paul Janssenweg 150 ; 5026 RH TILBURG/NL	Concerta 54 mg	54 mg	Depottablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Laboratorios Rubio, S.A.; C\Industria, no. 29 Pol. Ind. Comte de Sert; 08755 CASTELLBISBAL, BARCELONA/ SPAIN	Methylfenidaat HCl 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	Tablett	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
NL – Nederländerna	Medice Arzneimittel Pütter GmbH; Kuhloweg 37; 58638 ISERLOHN/Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning

NO – Norge	Janssen-Cilag AS Hoffsveien 1D 0275 Oslo, Norway	Concerta	18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg	Depottablett	Oral användning
NO – Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
NO – Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
NO – Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym tabletter 20 mg	20 mg	Tablett	Oral användning
NO – Norge	UCB Nordic A/S Arne Jacobsens Allé 15 2300 København S Denmark	Equasym Depot	10 mg, 20 mg, 30 mg	Kapsel med modifierad frisättning, hård	Oral användning
NO – Norge	Novartis Norge AS Brynsalleen 4 0667 Oslo, Norway	Ritalin	10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	(10 mg – tablett) (20 mg, 30 mg, 40 mg – kapsel med modifierad frisättning, hård)	Oral användning
NO – Norge	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Depottablett	Oral användning
NO – Norge	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Nordrhein- Westfalen, Germany	Medikinet	5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablett	Oral användning

PL – Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	18 mg	Depottablett	Oral användning
PL – Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	36 mg	Depottablett	Oral användning
PL – Polen	Janssen-Cilag International N.V. Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium	Concerta®	54 mg	Depottablett	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 5 mg	5 mg	Tablett	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 10 mg	10 mg	Tablett	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet 20 mg	20 mg	Tablett	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 10 mg	10 mg	Depotkapsel	Oral användning

PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 20 mg	20 mg	Depotkapsel	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 30 mg	30 mg	Depotkapsel	Oral användning
PL – Polen	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet CR 40 mg	40 mg	Depotkapsel	Oral användning
LU – Luxemburg	Novartis Pharma Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germany	Ritalin	10 mg	Tablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	18 mg	Depottablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	27 mg	Depottablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	36 mg	Depottablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Janssen Cilag N.V./S.A Roderveldlaan 1, B- 2600 Berchem	Concerta	54 mg	Depottablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co Kuhloweg 37 58638 Iserlohn Germany	Medikinet	5 mg	Tablett	Oral användning

LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	10 mg	Tablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet	20 mg	Tablett	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	10 mg	Kapsel	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	20 mg	Kapsel	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	30 mg	Kapsel	Oral användning
LU – Luxemburg	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co	Medikinet retard	40 mg	Kapsel	Oral användning
SI – Slovenien	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 18 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	18 mg	Depottablett	Oral användning
SI – Slovenien	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 36 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	36 mg	Depottablett	Oral användning
SI – Slovenien	Johnson & Johnson d.o.o. Smartinska 53, 1000 Ljubljana, Slovenia	Concerta 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	54 mg	Depottablett	Oral användning

SK – Slovakien	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 18 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	18 mg	Depottablett	Oral användning
SK – Slovakien	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 36 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	36 mg	Depottablett	Oral användning
SK – Slovakien	Johnson & Johnson, s. r. o. Plynárenská 7/B 824 78 Bratislava Slovak republic	Concerta 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	54 mg	Depottablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Inledning

Den 22 juni 2007 bad Europeiska kommissionen om ett hänskjutande till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för alla produkter som innehåller metylfenidat. Europeiska kommissionen ansåg att vissa säkerhetsproblem, inklusive kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar, som eventuellt kan kopplas till behandling med metylfenidat skulle utvärderas.

Metylfenidat har varit tillgängligt i Europa under årtionden för behandling av ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos barn från 6 års ålder. Det är ett amfetaminliknande narkotikaklassat läkemedel som är belagt med restriktioner beträffande förskrivning och hantering.

Metylfenidat är indicerat som en del av ett omfattande behandlingsprogram för ADHD hos barn från 6 års ålder där stödåtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandling måste ske under överinseende av en specialist på beteendestörningar hos barn. Behandling med läkemedel avslutas i regel under eller efter puberteten.

ADHD definieras av ”centrala” tecken på bristande uppmärksamhet, hyperaktivitet och impulsivitet. ADHD uppträder ofta tillsammans med andra (komorbida) störningar som trotssyndrom (oppositional defiant disorder, ODD) och uppförandestörning (conduct disorder, CD), inlärningssvårigheter, ångest, depression, tics och Tourettes syndrom. Även om de diagnostiska kriterierna för ADHD utesluter barn med utvecklingsstörningar som Aspergers syndrom menar vissa läkare att dessa tillstånd kan förekomma samtidigt.

Barn med allvarlig ADHD kan utveckla dålig självkänsla, känslomässiga och sociala problem. ADHD kan även ha en allvarlig effekt på barnets utbildning. För vissa av dessa barn kan behandling med metylfenidat, tillsammans med andra former av icke-medicinsk behandling, reducera symptom som hyperaktivitet och förbättra livskvaliteten. Tecknen på ADHD kan kvarstå upp i puberteten och vuxen ålder, och kan åtföljas av fortsatta känslomässiga och sociala problem, arbetslöshet, kriminalitet och drogmissbruk.

2. Säkerhetsöversikt

Regleringen av de olika läkemedel som innehåller metylfenidat är heterogen inom EU-medlemsstaterna. Heterogenitet finns både vad beträffar tillgängligheten av de olika produkterna i medlemsstaterna och i produktinformationen bland produkterna.

Säkerhetsutvärderingen i detta förfarande fokuserar huvudsakligen på följande problem som eventuellt kan kopplas till behandling med metylfenidat: kardiovaskulära risker, cerebrovaskulära risker, psykiatriska sjukdomar, cancerogenicitet, effekt på tillväxten och effekter av långtidsbehandling. Dessa problem diskuteras var för sig i följande avsnitt.

Produktinformationen för de flesta produkterna innehåller centrala faktorer kring de säkerhetsproblem med metylfenidat som nämnts ovan. En harmonisering mellan produkterna är dock ett av de huvudsakliga syftena med detta förfarande, för att säkerställa samma hälsoskyddsnivå i alla medlemsstater där produkter innehållande metylfenidat är godkända.

2.1 Kardiovaskulär risk

2.1.a Data från kliniska prövningar

Sammantaget visade data avseende kardiovaskulära risker från alla kliniska prövningar av produkter innehållande metylfenidat att förekomster av hypertoni, hjärtfrekvensökningar eller arytmier (huvudsakligen takykardier) och QT-förlängning var de vanligaste kardiovaskulära händelserna som

rapporterats. Analysen av de data innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahållit visade på en kraftigt varierande effekt av metylfenidat på blodtryck och hjärtfrekvens. De analyser av medicinsk anamnes eller samtidiga läkemedel som tillhandahölls innehöll inte övertygande bevis på förutsägbara riskfaktorer för kardiovaskulära effekter av metylfenidat.

Metylfenidat har en väldokumenterad effekt på blodtryck och hjärtfrekvens (förhöjd pulsfrekvens, förhöjt blodtryck och takykardi är kända biverkningar av metylfenidat och finns upptagna i produktinformationen).

Även om tillhandahållna data antydde att dessa effekter går tillbaka hos de flesta patienter när behandlingen avbryts finns det inte tillräckligt med tillförlitliga data beträffande omfattningen av effekten av metylfenidat på blodtryck och hjärtfrekvens och även beträffande de långsiktiga effekterna eller kliniska konsekvenserna på det kardiovaskulära systemet.

2.1.b Data från spontana rapporter

Under förfarandet har innehavarna av godkännande för försäljning ombetts lämna in data från spontana rapporter. Inlämnade data avseende risk för kardiovaskulära sjukdomar löpte över en rad rapporteringsperioder. Även om de flesta rapporterna avsåg barn och ungdomar förelåg ett högre antal rapporter om vuxna än förväntat (i fall där ålder rapporterades) för alla centrala biverkningar.

Sammantaget var de rapporterade kardiovaskulära händelserna huvudsakligen kardiella arytmier (inklusive takykardi), hypertoni, hjärtstillestånd, ischemi, QT-förlängning samt några rapporter om plötslig död. Då indikation rapporterades var denna huvudsakligen ADHD, men det förekom även en signifikant andel rapporter med andra indikationer.

Det förelåg inget fast mönster beträffande dosering eller tidpunkt för sjukdomens början bland inlämnade data.

En tydlig säkerhetssignal för Raynauds fenomen upptäcktes och CHMP anser att det finns tillräckliga bevis från granskade data för att misstänka ett kausalt förhållande mellan användning av metylfenidat och dessa reaktioner. Alla innehavare av godkännande för försäljning måste därför lägga till Raynauds fenomen i sin produktinformation för alla produkter som innehåller metylfenidat.

2.1.c Prekliniska data

De prekliniska data som lämnats in beträffande risken för kardiovaskulära sjukdomar antydde att metylfenidat inte har någon effekt på snabbaktiverade, inåtriktade kaliumkanaler (vilka spelar en roll för neuronal excitabilitet och hjärtfrekvens) eller på aktionspotentialens längd. En sympatomimetisk effekt på det kardiovaskulära systemet ansågs dock rimlig. Det fanns dessutom några prekliniska bevis på en direkt effekt av metylfenidat på den kardiella vävnadens struktur. Granskningarna av publicerad litteratur och epidemiologiska data kom fram till samma slutsats.

2.1.d Cyanos

Det fanns inga bevis bland prekliniska eller kliniska provningsdata på en ökad risk för cyanos i samband med metylfenidat. Rapporter efter marknadsgodkännande innefattade fall med central, perifer och ospecificerad cyanos. Produktinformationen för de flesta av de produkter som innehåller metylfenidat inom EU innehåller varningar för användning på patienter med underliggande kardiella sjukdomar och anger många av de sjukdomar som rapporterats tillsammans med cyanos som möjliga biverkningar i avsnitt 4.8. Perifer kyla och Raynauds fenomen tas också upp som möjliga reaktioner i avsnitt 4.8 i vissa av produktresuméerna för metylfenidat. Innehavarna av godkännande för försäljning uppmanas ta upp dessa reaktioner i produktinformationen för de produkter där informationen saknas. Innehavarna av godkännande för försäljning ska noggrant övervaka rapporter om cyanos i framtida periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) och inkludera dem som föremål för riktad uppföljning.

Slutligen är det beträffande kardiovaskulära risker accepterat att det föreligger en potentiell risk. Av den anledningen begärde CHMP att produktinformationen ska förstärkas med råd om utvärdering av förbehandling av patienterna och om pågående screening och övervakning under behandlingen med

dessas produkter (se bilaga III). CHMP begärde också att man i framtiden arbetar konsekvent och strukturerat vid bedömningen av säkerhetsinformationen i de periodiska säkerhetsrapporterna och riskhanteringsplanerna. Dessutom kommer resultaten från de pågående studierna som fokuserar på denna fråga att, så fort de är tillgängliga, lämnas in för bedömning enligt begäran från CHMP (se bilaga IV).

2.2 Cerebrovaskulär risk

Inga bevis rapporterades från prekliniska studier avseende denna risk.

De flesta av de cerebrovaskulära händelserna från kliniska prövningar var migrän, med en högre förekomst i den metylfenidat-behandlade gruppen än i placebo-gruppen. Inga händelser kopplade till andra cerebrovaskulära sjukdomar rapporterades hos barn från kliniska prövningar.

Granskningen av spontana data efter marknadsgodkännande som innehavarna av godkännande för försäljning genomförde visade att cerebrovaskulära händelser från spontana rapporter huvudsakligen bestod av de rapporterade förhållandena: cerebrovaskulär olyckshändelse, stroke, cerebral infarkt och cerebral ischemi samt några rapporter om andra händelser. Det fanns fall utan confoundingfaktorer och underliggande tidigare cerebrovaskulära sjukdomar som rapporterade om cerebral infarkt och cerebral artäröklusion; högersidig cerebral öklusion och cerebral ischemisk händelse. Inlämnade data antydde att händelserna uppträdde inom rekommenderade doser.

Slutligen ska, enligt begäran från CHMP, de relevanta avsnitten i produktinformationen ändras för att harmonisera säkerhetsinformationen om den cerebrovaskulära risken. CHMP begärde även att man i framtiden ska arbeta konsekvent och strukturerat vid bedömningen av säkerhetsinformationen i de periodiska säkerhetsrapporterna och riskhanteringsplanerna. Dessutom kommer resultaten från de pågående studierna som fokuserar på denna fråga att, så fort de är tillgängliga, lämnas in för bedömning enligt begäran från CHMP (se bilaga IV).

2.3 Psykiatrisk risk

Psykiatriska biverkningar av särskilt intresse i samband med metylfenidat som rapporterats från kliniska prövningar innefattade aggression, våldsam beteende, psykos, mani, retlighet och suicidalitet. Där sådan fanns antydde informationen om förloppet efter det att läkemedlet satts ut att metylfenidat möjligen utgör en orsaksfaktor i utvecklingen av allvarliga psykiatriska sjukdomar.

De vanligast rapporterade psykiatriska biverkningarna av intresse från spontana rapporter var abnormt beteende, abnorma tankar, ilska, fientlighet, aggression, oro, tics, retlighet, ångslan, gråt, depression, dåsighet, förvärrad ADHD, psykomotorisk hyperaktivitet, känslomässig störning, ilska, nervositet, psykotisk störning, humörsvägningar, morbida tankar, tvångssyndrom, personlighetsförändring/-störning, rastlöshet, förvirring, hallucinationer, letargi, paranoia och suicidalitet.

Granskning av prekliniska data i svaren visar att metylfenidat orsakar beteendeförändringar i djurmodeller, huvudsakligen i form av hyperaktivitet och stereotypiskt beteende.

Litteraturen antyder även att metylfenidat kan förvärra psykiatriska sjukdomar hos patienter med ADHD. Svårigheten i att bedöma effekterna av metylfenidat i de flesta studierna på grund av komorbiditeten mellan ADHD och psykiatriska sjukdomar observerades också.

En granskning av alla tillgängliga data gav att de mer specifika termerna ”överfokusering” och ”repetitivt beteende” reflekterar de observerade effekterna av metylfenidat och ska läggas till som möjliga biverkningar i produktinformationen. Dessutom kommer resultaten från den pågående studien om suicidalitet att lämnas in så snart den är tillgänglig och innehavarna av godkännande för försäljning åtog sig att undersöka psykiatriska resultat i en framtida långtidsstudie.

2.4 Effekter på tillväxt

Det fanns vissa bevis från prekliniska studier som visade på en effekt av metylfenidat på vissa tillväxtparametrar, sexuell mognad och berörda hormoner liksom på utvecklingstoxicitet. Dessa resultat var dock inte samstämmiga i alla granskade studier.

De slutförda kliniska studierna presenterade en rad slutsatser beträffande effekterna av metylfenidat på tillväxt och sexuell mognad. Litteraturen är motsägelsefull vad beträffar effekterna av metylfenidat på tillväxt och sexuell mognad. De pågående studierna avseende tillväxt och sexuell mognad ska tillhandahålla giltiga data beträffande möjliga risker.

Sammanfattningsvis kan slutsatsen dras att den exakta kausala mekanismen för effekterna av metylfenidat på tillväxten förblir osäker. Produktinformationen för alla produkter som innehåller metylfenidat har varningar beträffande denna punkt i avsnitt 4.4 i produktresumén. Texten skilde sig åt bland innehavarna av godkännande för försäljning, men rekommendationen beträffande baslinjebedömning och övervakning av tillväxt var gemensam för de flesta produkterna.

CHMP kom därför fram till att för att kunna säkerställa att effekter på tillväxten minimeras ska förbättrade och harmoniserade varningar, riktlinjer för övervakning (övervakningsfrekvens, mätmetod) och åtgärder att vidta föras in i produktresumén och bipacksedeln. CHMP begärde också att nya studier av långsiktiga effekter på utvecklingen ska genomföras. Innehavarna av godkännande för försäljning har förbundit sig att göra detta.

2.5 Leukemi

Nya fynd från en fallkontrollstudie har antytt en potentiellt ökad risk för lymfocytisk leukemi i samband med metylfenidat, vilket innehavarna av godkännande för försäljning måste utvärdera ytterligare. Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in data som stödjer ståndpunkten att det inte föreligger några prekliniska eller kliniska bevis för en signifikant carcinogen risk kopplat till metylfenidat. Metylfenidat kan ha viss aktivitet som en icke-genotoxisk carcinogen i muslever. De begränsade analyser som gjorts på människor antyder dock inte att denna aktivitet reproduceras hos människor som exponeras för terapeutiska doser.

Den nyligen publicerade retrospektiva fallkontrollgranskningen av förskrivningar för fler än 35 000 patienter indikerade varken en måttlig eller stark koppling mellan användning av metylfenidat och cancerrisk hos barn för någon av 18 definierade platser för cancer. Denna enda studie ger signaler om en potentiell risk för leukemi i samband med användning av metylfenidat, trots resultatens begränsningar, vilket författarna och innehavarna av godkännande för försäljning har diskuterat. En pågående cytogenicitetsstudie kan ge svar när den är slutförd. Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att lämna in resultaten för bedömning när de är tillgängliga. CHMP kom fram till att de nuvarande initiativen att ytterligare utvärdera risk för cancerogenicitet i samband med metylfenidat rekommenderas.

2.6 Effekter av långtidsbehandling

Vissa prekliniska bevis lämnades in som visade att det föreligger en differentierande effekt av akut respektive kronisk behandling med metylfenidat på expression av gener som är involverade i neuroplasticitet, en differentierande effekt av metylfenidatexponering hos ungdomar respektive vuxna på expression av centrala signalsubstansreceptorer samt en effekt av behandling hos ungdomar på överlevnaden av nya hjärnceller.

Bortsett från tillväxtproblemet är det brist på adekvata kliniska eller farmakoepidemiologiska data beträffande effekterna av långtidsbehandling med metylfenidat inom EU i förhållande till kardiovaskulära, cerebrovaskulära och psykiatriska risker, risken för cancerogenicitet eller andra långsiktiga risker.

Det är allmänt accepterat (utifrån granskning av litteraturen) att långtidssäkerhet och effekt för metylfenidat inte bevisats tillfredsställande i lämpligt utformade och genomförda studier.

Innehavarna av godkännande för försäljning förband sig att undersöka genomförbarheten av en långtidsstudie av barns utveckling samt att tillhandahålla ett studieprotokoll enligt begäran från CHMP.

2.7 *Icke avsedd användning/missbruk/diversion*

De signifikanta riskerna med icke avsedd användning, missbruk och diversion identifierades utifrån inlämnade data. Kumulativa granskningar visade att en stor andel av de analyserade fallen efter marknadsgodkännande användes i indikationer som inte var kopplade till ADHD. Vissa av dessa var tillstånd där man varnar för användning av metylfenidat eller där användningen är kontraindikerad.

Metylfenidat är inte indicerat för användning på patienter som kanske uppvisar vissa symptom på ADHD, men inte har fått en formell diagnos. Därför är det nödvändigt att förstärka produktinformationen och ge vägledning till förskrivare om korrekt användning. Innehavarna av godkännande för försäljning har förbundit sig att distribuera utbildningsmaterial för att vägleda förskrivarna. Innehavarna av godkännande för försäljning har dessutom förbundit sig att genomföra studier av läkemedelsanvändningen i alla EU-medlemsstater för att utreda missbruksnivån. Detta enligt begäran från CHMP.

2.8 *Graviditet och amning*

Säkerheten vid användning av produkter som innehåller metylfenidat under graviditet och amning har utvärderats av CHMP och diskuterats ytterligare i Arbetsgruppen för läkemedelssäkerhet i december 2008. På det hela taget föreligger inga tecken på teratogenicitet hos djur. Produktresumén har ändrats i enlighet med detta.

3. *Sammanfattande säkerhetsdiskussion och slutsats*

Vid denna vetenskapliga utvärdering av metylfenidat har tillgängliga säkerhetsdata från kliniska prövningar, prekliniska studier, spontana rapporter och publicerad litteratur granskats.

Huvudsyftet var att utvärdera den kardiovaskulära risk som läkemedlet utgör för barn, men även andra risker utvärderades; cerebrovaskulära risker, effekt på tillväxten och långtidsbehandling, den psykiatriska risken och en potentiell risk för leukemi.

Efter diskussionerna i CHMP kom man överens om att data avseende långtidsanvändning fortfarande behövs beträffande potentiell effekt av metylfenidat på kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Dessutom behövs mer data för att bedöma det psykiatriska resultatet liksom effekten på barnens tillväxt och utveckling. Det är viktigt att denna information är tydlig för förskrivarna och allmänheten genom förstärkning av formuleringarna i produkternas produktinformation. Dessutom pågår för närvarande kliniska studier som undersöker dessa frågor, och de slutliga rapporterna kommer att lämnas till tillsynsmyndigheter. Innehavarna av godkännande för försäljning förband sig dessutom att undersöka den långsiktiga effekten på barns utveckling. Pågående studier avseende sexuell mognad kommer också att tillhandahålla nya data beträffande denna aspekt.

Vad gäller suicidalitet förband sig innehavarna av godkännande för försäljning att använda sig av aktuella kunskaper samt att genomföra en metaanalys av tillgängliga resultat från olika kliniska studier.

Därutöver måste det finnas riskminimeringsåtgärder för att kontinuerligt identifiera och utvärdera potentiella risker. Innehavarna av godkännande för försäljning har förbundit sig att genomföra detta.

Slutsatserna i denna utvärdering ledde till ett förslag från CHMP att förstärka och harmonisera produkternas respektive produktinformation, inklusive övervakning före och efter behandlingen, uppdatering av produktresuméns avsnitt som rör kontraindikationer och varningar, harmonisering av informationen om biverkningar, kontroll av dosering och användning, uppdatering av informationen avseende användning under graviditet och amning.

Föreslagen uppdatering i produktresumén återspeglades i bipacksedeln. Bipacksedeln kommer att testas med avseende på läsbarhet för användarna och resultaten kommer att lämnas in till tillsynsmyndigheter.

Dessutom kommer harmoniseringen av inlämningen av de periodiska säkerhetsrapporterna och riskhanteringsplanerna av innehavarna av godkännande för försäljning att resultera i att säkerhetsinformationen bedöms samtidigt av medlemsstaterna via Arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) och att harmoniseringens kontinuitet säkerställs.

4. Nytt/risk

Efter att hänsyn tagits till alla dessa faktorer fann Kommittén för humanläkemedel att fördelarna med produkter innehållande metylfenidat är större än riskerna vid behandling av ADHD hos barn från 6 års ålder och rekommenderade att godkännandet för försäljning bibehålls i enlighet med ändringarna i produktresumén och bipacksedeln (återfinns i bilaga III) för de läkemedel som tas upp i bilaga I.

SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar att godkännandet för försäljning bibehålls för de läkemedel som tas upp i bilaga I, och för vilka ändringarna i relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III till detta yttrande, av följande skäl:

- CHMP behandlade hänskjutandet för läkemedel som innehåller metylfenidat på initiativ av Europeiska kommissionen i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse.
- CHMP behandlade alla tillgängliga data som lämnats in beträffande säkerheten för produkter som innehåller metylfenidat.
- CHMP behandlade förhållandet mellan nytta och risk för läkemedel som innehåller metylfenidat vid behandling av ADHD hos barn från 6 års ålder samt ungdomar inom EU. Detta innefattade bedömning av inverkan av risker för kardiovaskulära, cerebrovaskulära och psykiatriska sjukdomar på förhållandet nytta/risk. Risken för cancerogenitet, effekter på tillväxten och effekterna av långtidsbehandling utvärderades också.
- CHMP kom överens om att produktinformationen för alla produkter som innehåller metylfenidat ska innehålla samma säkerhetsinformation och rekommenderade därför harmonisering av relevanta avsnitt i produktresuméerna och bipacksedlarna. Dessutom ska riskhanteringsplanerna för dessa produkter harmoniseras.

BILAGA III

ÄNDRINGAR TILL PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

Metylfenidat är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barn från 6 år, när endast stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga. Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn. Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM-IV eller riktlinjerna i ICD-10 och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enskilt diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes av kort uppmärksamhetsperiod, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, obetydliga neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder.

Välvald utbildningsplacering är väsentlig, och psykosocialt ingripande är i allmänhet nödvändigt. Där enbart stödjande åtgärder visat sig vara otillräckliga måste beslutet att använda stimulantia grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgraden hos barnets symtom. Användning av metylfenidat ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation och enligt forskrivnings-/diagnostiska riktlinjer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.

Undersökningar före behandling:

Före forskrivning är det nödvändigt att genomföra en bedömning av patientens utgångsvärde beträffande kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Fortgående monitorering:

Tillväxt, psykisk status och kardiovaskulär status ska monitoreras kontinuerligt (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje justering av dosen och därefter minst var 6:e månad;
- längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram;

- utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar ska monitoreras vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

Patienterna ska monitoreras beträffande risk för avsteg från dos, felanvändning och missbruk av metylfenidat.

Dostitrering

Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med metylfenidat. Dostitrering ska påbörjas med lägsta möjliga dos.

Eventuellt kan det finnas andra styrkor av detta läkemedel och andra metylfenidat-innehållande preparat.

Maximal daglig dos av metylfenidat är {ska kompletteras nationellt}.

{Innehavaren av tillståndet för försäljning ska beskriva dosomräkning (mellan olika formuleringar) och de dostitreringssteg som är tillämpliga för formuleringen och styrkan för deras eget metylfenidatpreparat, i varje metylfenidatproduktresumé i EU}

Långtidsbehandling (mer än 12 månader) hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad tid. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till barn och ungdomar med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättring kan bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Dosminskning och utsättning

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller sättas ut.

Vuxna

Metylfenidat är inte godkänt för användning vid ADHD hos vuxna. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metylfenidat eller mot något hjälpämne
- Glaukom
- Feokromocytom

- Under behandling med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidas (MAO)-hämmare, samt inom minst 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.5)
- Hypertyroidism eller tyreotoxikos
- Diagnos på eller anamnes av svår depression, anorexia nervosa/anorektiska störningar, självmordstendenser, psykotiska symtom, svåra humörstörningar, mani, schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsstörning.
- Diagnos på eller anamnes av svåra och episodiska (typ I), bipolära (affektiva) störningar (som inte är välkontrollerade)
- Existerande kardiovaskulära sjukdomar, inklusive svår hypertoni, hjärtsvikt, arteriell ocklusiv sjukdom, angina pectoris, hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kardiomyopati, hjärtinfarkt, potentiellt livshotande arytmier och channelopathy (störning orsakad av dysfunktion i jonkanaler).
- Existerande cerebrovaskulära rubbningar, cerebral aneurysm, kärlrubbningar inklusive vaskulit eller stroke.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med metylfenidat är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder.

Långtidsbehandling (mer än 12 månader) hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt av långtidsbehandling med metylfenidat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade studier. Metylfenidatbehandling bör inte, och behöver inte, pågå under obegränsad obegränsad tid. Metylfenidatbehandling avslutas vanligtvis under eller efter puberteten. Patienter som kräver långtidsbehandling (mer än 12 månader) ska därför fortlöpande övervakas noggrant enligt riktlinjer i avsnitten 4.2 och 4.4 med avseende på kardiovaskulär status, tillväxt, aptit, utveckling av nya eller förvärring av existerande psykiska störningar. Psykiska störningar som ska övervakas beskrivs nedan och inkluderar (men är inte begränsade till) motoriska eller röst-tics, aggressiva eller fientliga beteenden, agitation, ångest, depression, psykos, mani, vanföreställningar, irritabilitet, avsaknad av spontanitet, tillbakadragenhet eller uttalad perseveration.

Läkare som väljer att använda metylfenidat under längre perioder (mer än 12 månader) till barn och ungdomar med ADHD ska regelbundet omvärdera den långsiktiga nyttan av läkemedlet för varje enskild patient med perioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel. Det rekommenderas att metylfenidat sätts ut minst en gång per år för bedömning av barnets tillstånd (företrädesvis under skollov). Förbättringen kan komma att bibehållas när läkemedlet sätts ut antingen tillfälligt eller permanent.

Vuxna

Metylfenidat är inte godkänt för användning hos vuxna med ADHD. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

Äldre

Metylfenidat ska inte användas till äldre. Säkerhet och effekt har inte fastställts i denna åldersgrupp.

Barn under 6 år

Metylfenidat ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

Kardiovaskulär status

För patienter där man överväger att behandla med stimulantia ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjär förekomst av plötslig kardiell eller oförklarad död eller malign arrytmi) samt fysisk undersökning göras för att bedöma närvaro av hjärtsjukdom. Ytterligare hjärtundersökning ska göras av specialist om initiala fynd visar på en sådan anamnes eller sjukdom. Patienter som utvecklar symtom som palpitationer, ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope, dyspné eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under metylfenidatbehandling ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning av specialist.

Analyser av data från kliniska studier med metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD visade att patienter som använder metylfenidat vanligen upplever förändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck på över 10 mmHg jämfört med kontrollgrupper. Den kort- och långsiktiga kliniska betydelsen av dessa kardiovaskulära effekter hos barn och ungdomar är inte känd, men risken för kliniska komplikationer kan inte uteslutas som ett resultat av de effekter som observerades i dessa studier. **Försiktighet är indicerat vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan skadas av ökat blodtryck eller hjärtfrekvens.** Se avsnitt 4.3 för tillstånd där metylfenidat är kontraindicerade.

Kardiovaskulär status ska noggrant övervakas. Blodtryck och puls ska journalföras i ett diagram vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad.

Användning av metylfenidat är kontraindicerat vid vissa existerande kardiovaskulära sjukdomar **såvida inte råd har erhållits av specialist i hjärtsjukdomar hos barn (se avsnitt 4.3).**

Plötslig död och existerande kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem

Plötslig död har rapporterats i samband med användning av CNS-stimulerande medel vid normala doser hos barn, varav somliga hade kardiella strukturavvikelse eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, rekommenderas inte stimulantia till barn eller ungdomar med kända kardiella strukturavvikelse, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar eller andra allvarliga hjärtproblem, vilka kan göra dem extra sårbara för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulerande läkemedel.

Felanvändning och kardiovaskulära händelser

Felanvändning av CNS-stimulerande medel kan ha samband med plötslig död och andra allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Cerebrovaskulära rubbningar

Se avsnitt 4.3 beträffande cerebrovaskulära tillstånd där behandling med metylfenidat är kontraindicerat. Patienter med ytterligare riskfaktorer (såsom kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, samtidig behandling med läkemedel som höjer blodtrycket) bör bedömas vid varje besök med avseende på neurologiska tecken och symtom efter påbörjad behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulit verkar vara en mycket sällsynt idiosynkratisk reaktion på exponering för metylfenidat. Det finns få bevis för att högriskpatienter kan identifieras och symtomdebuten kan vara den första indikationen på ett underliggande kliniskt problem. Tidig diagnos baserad på hög misstanke kan möjliggöra omedelbar utsättning av metylfenidat och tidig behandling. Diagnosen bör därför övervägas hos varje patient som utvecklar nya neurologiska symtom som överensstämmer med cerebral ischemi under metylfenidatterapi. Dessa symtom *kan* inkludera svår huvudvärk, känslösbortfall, svaghet, paralyt och försämring av koordination, syn, tal, språk eller minne.

Behandling med metylfenidat är inte kontraindicerat hos patienter med hemiplegisk cerebral pares.

Psykiska störningar

Samtidig psykisk sjukdom är vanlig vid ADHD och bör tas i beaktande vid förskrivning av stimulantia. Om psykiska symtom eller förvärring av existerande psykiska störningar uppträder, ska metylfenidat inte ges såvida inte nyttan överväger riskerna för patienten.

Utveckling eller förvärring av psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering, därefter minst var 6:e månad och vid varje besök; utsättning av behandlingen kan vara lämpligt.

Förvärring av existerande psykotiska eller maniska symtom

Metylfenidat kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

Uppträdande av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska symtom (syn-/känsl-/hörselhallucinationer och vanföreställningar) eller mani hos barn eller ungdomar utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av metylfenidat vid normala doser. Om maniska eller psykotiska symtom uppträder bör metylfenidat övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggressivt eller fientligt beteende

Uppträdande eller förvärring av aggression eller fientlighet kan orsakas av behandling med stimulantia. Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök. Läkaren bör utvärdera behovet av justering av behandlingen hos patienter som uppvisar beteendeförändring.

Själv mordstendens

Patienter som utvecklar själv mordstankar eller själv mordsbeteende under behandling av ADHD bör omedelbart bedömas av sin läkare. Förvärring av en underliggande psykisk åkomma samt ett möjligt orsakssamband med metylfenidatbehandling bör tas i beaktande. Behandling av en underliggande psykisk åkomma kan vara nödvändig och eventuellt utsättande av metylfenidat bör övervägas.

Tics

Metylfenidat förknippas med uppträdande eller förvärring av motoriska och verbala tics. Förvärring av Tourettes syndrom har också rapporterats. Familjär förekomst bör utvärderas och klinisk utvärdering beträffande tics eller Tourettes syndrom hos barn bör föregå användning av metylfenidat. Patienter bör övervakas regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av tics under behandlingen med metylfenidat. **Kontroll ska ske vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Ångest, agitation eller spänningar

Metylfenidat förknippas med förvärring av existerande ångest, agitation eller spänningar. Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska **kontrolleras regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.**

Bipolära sjukdomar

Särskild försiktighet bör iaktas vid användning av metylfenidat för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom (inklusive obehandlad bipolär sjukdom typ I eller andra bipolära sjukdomar) på grund av möjligt påskyndande av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med metylfenidat bör patienter med samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjär förekomst av själv mord, bipolär sjukdom och depression.

Noggrann fortlöpande övervakning av dessa patienter är nödvändig (se Psykiska störningar ovan och avsnitt 4.2). Patienterna ska övervakas med avseende på symtom vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad och vid varje besök.

Tillväxt

Måttligt nedsatt viktökning och fördröjd tillväxt har rapporterats vid långtidsbehandling av barn med metylfenidat.

Effekterna av metylfenidat på slutlig längd och vikt är ännu okända och studeras för närvarande.

Tillväxten ska kontrolleras under behandling med metylfenidat; längd, vikt och aptit ska journalföras minst var 6:e månad med hjälp av ett tillväxtdiagram. För patienter som inte växer eller ökar i längd eller vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas.

Epileptiska anfall

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi. Metylfenidat kan sänka kramptröskeln hos patienter med epileptiska anfall i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelser utan epileptiska anfall samt, i sällsynta fall, hos patienter utan epileptiska anfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelser. Vid ökning av anfallsfrekvensen eller om anfall uppträder för första gången ska metylfenidat sättas ut.

Missbruk, felanvändning och avvikande användning

Patienter ska övervakas noggrant med avseende på risk för avvikande användning, felanvändning eller missbruk av metylfenidat.

Metylfenidat ska användas med försiktighet hos patienter med känt drog- eller alkoholberoende på grund av risken för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Kroniskt missbruk av metylfenidat kan leda till påtaglig toleransutveckling och psykologiskt beroende med varierande grader av onormalt beteende. Verkliga psykotiska episoder kan uppträda, särskilt vid parenteralt missbruk.

Patientens ålder, förekomsten av riskfaktorer för läkemedelsmissbruk (såsom samtidigt trotssyndrom eller uppförandestörning och bipolär sjukdom), tidigare eller nuvarande läkemedelsmissbruk ska alla tas i beaktande vid beslut om behandling mot ADHD. Försiktighet ska iakttas hos emotionellt labila patienter såsom de med tidigare drog- eller alkoholberoende, eftersom sådana patienter kan öka dosen på eget initiativ.

För vissa patienter med hög risk för missbruk kan metylfenidat eller andra stimulantia vara olämpliga och behandling med icke-stimulantia ska övervägas.

Utsättning av behandling

Noggrann övervakning krävs när läkemedlet sätt ut eftersom detta kan demaskera depression eller kronisk överaktivitet. Vissa patienter kan kräva långvarig uppföljning.

Noggrann övervakning krävs vid utsättning vid missbruk eftersom allvarig depression kan uppträda.

Trötthet

Metylfenidat ska inte användas för prevention eller behandling av normala trötthetstillstånd.

Hjälpämnen; galaktos-/sackarosintolerans {ska kompletteras nationellt när tillämpligt}

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Val av läkemedelsform av metylfenidat

Valet av läkemedelsform av metylfenidat-innehållande produkt ska göras av behandlande specialist på individuell basis och beror på avsedd effektduration.

Undersökningar

Detta läkemedel innehåller metylfenidat vilket kan inducera ett falskt positivt laboratorievärde för amfetamin, speciellt med immunanalytest.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet av behandling med metylfenidat hos patienter med njur- eller leverinsufficiens saknas.

Hematologiska effekter

Säkerheten vid långtidsbehandling med metylfenidat är inte fullständigt känd. Vid leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andra avvikelser, inklusive de som tyder på allvarliga njur- eller leverproblem, ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Potentiell gastrointestinal obstruktion {ska kompletteras nationellt när tillämpligt}

Eftersom {Fantasinamn}-tablett inte är deformierbar och inte märkbart ändrar form i magtarmkanalen, ska den under normala omständigheter inte administreras till patienter med existerande förträngning i magtarmkanalen (patologisk eller iatrogen) eller till patienter med dysfagi eller tydlig svårighet att svälja tabletter. Obstruktiva symtom har rapporterats i sällsynta fall hos patienter med kända förträngningar i förbindelse med intag av läkemedel i icke deformerbare depot-formuleringar.

På grund av depot-formuleringen av tablett ska {Fantasinamn} endast användas av patienter som kan svälja tablett hel. Patienterna ska informeras om att {Fantasinamn} måste sväljas hel med hjälp av vätska. Tablett får inte tuggas, delas eller krossas. Läkemedlet är inneslutet i ett icke absorberbart skal konstruerat för att frisätta substansen med kontrollerad hastighet. Tablett skalet elimineras från kroppen. Patienterna ska inte bry sig om ifall de ibland ser något som liknar en tablett avföringen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är inte känt hur metylfenidat kan påverka plasmakoncentrationerna av andra samtidigt administrerade läkemedel. Därför bör försiktighet iakttas vid kombination av metylfenidat och andra läkemedel, speciellt sådana som har smalt terapeutiskt fönster. Metylfenidat metaboliseras inte av cytokrom P450 i någon kliniskt relevant grad. Inducerare eller hämmare av cytokrom P450 förväntas inte ha någon relevant effekt på metylfenidats farmakokinetik. Omvänt hämmar d- och l-enantiomererna av metylfenidat inte cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A i relevant grad.

Det finns dock rapporter som indikerar att metylfenidat kan hämma metabolismen av kumarin-antikoagulantia, antikonvulsiva läkemedel (t ex fenobarbital, fenytoin, primidon) och vissa antidepressiva läkemedel (tricykliska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare). När behandling med metylfenidat påbörjas eller avslutas kan det bli nödvändigt att justera dosen för dessa läkemedel som redan tas och övervaka plasmakoncentrationer (respektive koagulationstider för kumarin).

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel mot hypertoni

Metylfenidat kan minska effekten av läkemedel mot hypertoni.

Blodtryckshöjande läkemedel

Försiktighet tillrådes för patienter behandlade med metylfenidat tillsammans med annat läkemedel som också kan höja blodtrycket (se även avsnitten om kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd i avsnitt 4.4).

På grund av risken för hypertonisk kris är metylfenidat kontraindicerat hos patienter som behandlas med icke-selektiv, irreversibel MAO-hämmare (pågående behandling eller behandling under de senaste 14 dagarna) (se avsnitt 4.3).

Alkohol

Alkohol kan förstärka de CNS-relaterade biverkningarna av psykoaktiva läkemedel, inklusive metylfenidat. Patienter bör därför avstå från alkohol under behandling.

Halogenerade anestesimedel

Det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket under operationen. Om operation är planerad ska metylfenidat inte användas på operationsdagen.

Centralt verkande alfa-2-agonister (t ex klonidin)

Allvarliga biverkningar inklusive plötslig död har rapporterats vid samtidig användning av klonidin. Säkerheten vid användning av metylfenidat i kombination med klonidin eller andra centralt verkande alfa-2-agonister har inte utvärderats systematiskt.

Dopaminerga läkemedel

Försiktighet rekommenderas vid administrering av metylfenidat tillsammans med dopaminerga läkemedel, inklusive antipsykotika. På grund av att en dominerande verkan av metylfenidat är ökning av extracellulära dopaminnivåer kan metylfenidat vara förbundet med farmakodynamiska interaktioner när det ges tillsammans med direkta och indirekta dopaminagonister (inklusive DOPA och tricykliska antidepressiva) eller dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med metylfenidat.

Fall av neonatal kardiorespiratorisk toxicitet, specifikt fetal takykardi och andnöd har rapporterats i spontana fallrapporter.

Djurstudier har endast get bevis för reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är toxiska för modern. (Se avsnitt 5.3).

Metylfenidat rekommenderas inte under graviditet om inte ett kliniskt beslut tas att senareläggning av behandlingen kan utgöra en större risk för graviditeten.

Amning

Metylfenidat har påvisats i bröstmjolk hos en kvinna som behandlats med metylfenidat.

Ett fall av ospecificerad viktminskning under exponeringsperioden har rapporterats hos ett spädbarn, som dock hämtade sig och gick upp i vikt när modern avbröt behandlingen med metylfenidat. En risk kan inte uteslutas för barn som ammas.

Ett beslut måste tas huruvida man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med metylfenidat med hänsyn taget till fördelen av amning för barnet och fördelen av behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metylfenidat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, diplopi och dimsyn. Det kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör varnas för dessa eventuella effekter och, om de påverkas, rådas att undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter såsom bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabellen nedan visar alla biverkningar observerade under kliniska studier och i spontanrapporter efter godkännandet för försäljning av **{Fantasinamn}** samt de som har rapporterats med andra formuleringar som innehåller metylfenidathydroklorid. Om frekvensen biverkningar skilde sig åt mellan **{Fantasinamn}** och andra metylfenidatformuleringar, användes den högsta frekvensen från båda databaser.

Frekvensuppskattning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Nasofaryngit				
Blodet och lymfsystemet					Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, öronsvullnad, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urtikaria, pruritus och			

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			utslag			
Metabolism och nutrition*		Anorexi, minskad aptit, måttligt reducerad viktuppgång och längdtillväxt under långvarig användning hos barn*				
Psykiska störningar*	Sömnlöshet, nervositet	Anorexi, affektlabilitet, aggression*, agitation*, ångest*, depression*, irritabilitet, onormalt beteende	Psykotiska tillstånd*, hörsel-, syn- och känselhallucinationer*, ilska, självmordstankar*, humörförändring, humörsvängningar, rastlöshet, gråtmildhet, tics*, förvärring av befintliga tics eller Tourettes syndrom*, spänd vaksamhet, sömnstörningar	Mani*, desorientering, libidostörningar	Självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressiv sinnesstämning*, onormala tankar, apati, repetitiva beteenden, överfokusering	Vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirringstillstånd, fall av missbruk och beroende har beskrivits, oftare med formuleringar med omedelbar frisättning
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, somnolens	Sedation, tremor		Konvulsioner, koreoatetoida rörelser, reversibla ischemiska bortfallssymtom, malignt neuroleptikasyndrom (NMS; rapporterna var dåligt dokumenterade och i de flesta fall fick patienterna även andra läkemedel. Metylfenidats	Cerebrovaskulära störningar* (inklusive vaskulit, cerebral blödning, cerebrovaskulära händelser, cerebral artrit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					roll är därför oklar.)	
Ögon			Diplopi, dimsyn	Svårigheter att ackommodera, mydriasis, synstörningar		
Hjärtat*		Arrytmi, takykardi, hjärklappning	Bröstsmärta	Angina pectoris	Hjärtstillestånd, hjärtinfarkt	Supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystolier, extrasystolier
Blodkärl*		Hypertoni			Cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla, Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, smärta i svalg/strupe	Dyspné			
Magtarmkanalen		Buksmärtor, diarré, illamående, magbesvär och kräkningar. {ska kompletteras nationellt när tillämpligt}: ”dessa uppträder vanligen i början av behandlingen och kan lindras av samtidigt födointag”. Muntorrhet.	Förstoppning			
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzymerna		Onormal leverfunktion inklusive	

Klassificering av organsystem	Biverkning					
	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					leverkoma	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, klåda, utslag, urtikaria	Angioneurotiskt ödem, vesikulösa tillstånd, exfoliativa tillstånd	Hyperhidros, makulära utslag, erytem	Erythema multiforme, exfoliativ dermatit, fixt läkemedelsutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	Myalgi, muskelryckningar		Muskelkramp	
Njurar och urinvägar			Hematuri			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, tillväxtfördröjning under långvarig användning hos barn*	Bröstsmärta, trötthet		Plötslig kardiell död*	Obehagskänsla i bröstet, hyperpyrexia
Undersökningar		Förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens (vanligtvis ökning)*, viktnedgång*	Blåsljud på hjärtat*, ökning av leverenzym		Ökning av alkaliska fosfater och bilirubin i blodet, minskat antal trombocyter, onormalt antal leukocyter	

*Se avsnitt 4.4

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av metylfenidat med denna läkemedelsform beaktas.

Tecken och symtom

Akut överdos, framförallt till följd av överstimulering av de centrala och sympatiska nervsystemen, kan resultera i kräkningar, agitation, tremor, hyperreflexi, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring, hallucinationer, delirium, svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hyperpyrexia, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, hypertoni, mydriasis och torra slemhinnor.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot överdos med metylfenidat.

Behandling består av lämpliga understödjande åtgärder.

Patienten måste skyddas från att skada sig själv och från externa stimuli som kan förvärra den redan befintliga överstimuleringen. Om tecknen och symtomen inte är alltför allvarliga och patienten är vid medvetande kan maginnehållet tömmas ut genom induktion av kräkningar eller magsköljning. Innan magsköljning genomförs ska eventuell agitation och kramper kontrolleras och luftvägarna skyddas. Andra åtgärder för att avgifta tarmarna innefattar administrering av aktivt kol och ett laxermedel. Vid allvarlig intoxication ska en noggrant titrerad dos av benzodiazepin ges innan magsköljning genomförs.

Intensivvård måste ges för att upprätthålla adekvat cirkulation och respiration. Avkylning av kroppen kan krävas vid hyperpyrexia.

Effekten av peritonealdialys eller extrakorporeal hemodialys vid överdosering av metylfenidat har inte fastställts.

Avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsstudier under hela levnadstiden på mus och råttor noterades ett ökat antal maligna levertumörer endast på hanmöss. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd.

Metylfenidat påverkade inte reproduktionsförmåga eller fertilitet vid låga multipler av klinisk dos.

Graviditet - embryo/foster-utveckling

Metylfenidat anses inte vara teratogent hos råttor och kanin. Fostertoxicitet (det vill säga total kullförlust) och maternell toxicitet noterades hos råttor vid doser som var toxiska för modern.

BIPACKSEDEL

...[]...

1. VAD METYLFENIDAT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

...[]...

Metylfenidat används för att behandla hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos ungdomar och barn från 6 års ålder när enbart andra insatser än läkemedel har visat sig vara otillräckliga.

Metylfenidat bör användas tillsammans med andra behandlingsformer, som en del av ett fullständigt behandlingsprogram. Ett fullständigt behandlingsprogram ska innefatta psykologiska, utbildningsmässiga och sociala åtgärder och sträva efter att stabilisera barn med ADHD som karakteriseras av symtom inkluderande kroniska koncentrationssvårigheter, distraherbarhet, känslomässig labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, mindre neurologiska tecken samt onormalt elektroencefalografi (EEG). Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter. Det är inte möjligt att ställa diagnos enbart på grundval av förekomsten av ett eller flera symtom. Adekvat diagnos kräver såväl medicinska som specialpsykologiska, utbildningsmässiga och sociala insatser.

Behandling med metylfenidat får endast initieras av och användas under överinseende av läkare som är specialiserad på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar

Behandling med metylfenidat är inte indicerad för alla barn med ADHD, och beslutet att använda läkemedlet måste bygga på en mycket grundlig bedömning av hur allvarliga och ihållande barnets symtom är i förhållande till barnets ålder. Metylfenidat får endast användas i enlighet med den godkända indikationen och enligt riktlinjer för förskrivning och diagnos.

...[]...

2. INNAN DU TAR METYLFENIDAT

...[]...

Ta inte metylfenidat om du eller ditt barn

- är allergisk (överkänslig) mot metylfenidat eller något annat innehållsämne i metylfenidat,
- har glaukom (förhöjt tryck i ögat),
- har feokromocytom (tumör i binjuren),
- tar s.k. monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) mot depression, eller har tagit MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna,
- har sköldkörtelproblem,
- lider av anorexia nervosa eller anorektisk störning,
- lider av depression, humörstörningar, manier eller har självmordstankar,
- lider av psykotiska symtom eller schizofreni eller psykopatologiska/borderline personlighetsförändringar,
- har en diagnos eller anamnes av svår och episodisk (typ I) bipolär affektiv sjukdom,
- har hjärtproblem, som anamnes med hjärtinfarkt, hjärtarytmi, smärtor och obehag i bröstkorgen, hjärtsvikt, hjärtsjukdom eller betydande medfödda problem med hjärtats struktur eller funktion,
- har mycket högt blodtryck eller förträngningar i blodkärlen, vilket kan ge upphov till smärtor i armar och ben,
- har historik av cerebrovaskulära sjukdomar som stroke, cerebral aneurysm eller vaskulära sjukdomar inklusive cerebral vaskulit.

Metylfenidat är inte godkänt för behandling av vuxna med ADHD.

Metylfenidat ska inte ges till barn under 6 års ålder eller äldre eftersom säkerhet och fördelar med metylfenidat i dessa åldersgrupper inte har fastställts.

Var särskilt försiktig med metylfenidat och berätta för läkaren om du eller ditt barn

- har blivit instruerade att ta dessa tabletter under mer än 12 månader (se avsnitt 3 nedan, om långvarig användning),
- håller på att komma i puberteten (tonåren),
- ska sluta ta metylfenidat eftersom det är möjligt att er läkare vill följa upp ditt barn för depression,
- har en hjärtsjukdom eller något annat allvarligt hjärtproblem,
- har haft kramper (krampanfall, epilepsi) eller onormalt EEG (elektroencefalogram, hjärnskanning),
- har högt blodtryck,
- har nedsatt lever- eller njurfunktion,
- om du eller ditt barn har några psykiatriska störningar,
- har motoriska eller verbala tics (svårkontrollerade, upprepade ryckningar i någon del av kroppen eller upprepade ljud och ord),
- ser, hör eller känner saker som inte finns (hallucinationer),
- tror på saker som inte är sanna (vanföreställningar),
- känner sig osedvanligt misstänksam (paranoia),
- drabbas av humörsvägningar som jagande eller impulsiva tankar som följs av en känsla av irritabilitet eller av att vara emotionellt och socialt tillbakadragen,
- har självmordstankar eller försöker ta sitt liv,
- känner sig deprimerad eller skyldig,
- känner sig upprörd, ångestladdad eller spänd,
- uppvisar nytt eller förvärrat aggressivt eller fientligt beteende.

Berätta för läkaren innan behandlingen påbörjas om något av de ovannämnda tillstånden eller symtomen gäller för dig eller ditt barn.

Kontroller som er läkare kommer att göra innan behandling med metylfenidat påbörjas:

För att kunna avgöra om metylfenidat är rätt läkemedel för dig eller ditt barn, kommer läkaren att diskutera följande med er:

- Eventuell medicinering som du eller ditt barn tar.
- Om det finns något annat medicinskt tillstånd (t.ex. hjärtproblem) som du, ditt barn eller er familj kan ha.
- Om det finns en historia av plötsliga ouppklarade dödsfall i familjen.
- Hur du eller ditt barn känner er, t.ex. om du är överdrivet känslsam, har konstiga tankar eller om du har haft några sådana känslor i det förflutna.
- Om du eller ditt barn eller någon annan familjemedlem har eller har haft något problem relaterat till mental hälsa, psykiska problem eller beteendestörningar. Er läkare kommer särskilt att diskutera om du eller ditt barn löper risk att drabbas av bipolär sjukdom (affektiv). I detta ingår en genomgång av psykiatrisk historia, inklusive förekomsten av självmord, bipolär störning och depression inom familjen.
- Mäta längd och vikt, puls och blodtryck för dig eller ditt barn och anteckna dessa uppgifter.
- Om tics förekommer inom familjen.

Det är viktigt att du lämnar alla uppgifter så att er läkare kan avgöra om metylfenidat är rätt läkemedel för dig eller ditt barn. Er läkare kan komma att fatta beslut om att det behövs fler medicinska undersökningar innan du eller ditt barn behandlas med detta läkemedel.

Intag av andra läkemedel

Det är viktigt att du berättar för din läkare eller apotekare om du tar eller nyligen har tagit något annat läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

Om du eller ditt barn tar andra läkemedel kan metylfenidat påverka hur bra andra läkemedel fungerar eller orsaka biverkningar. Om du eller ditt barn tar något av följande läkemedel måste ni kontrollera med läkaren innan ni tar metylfenidat:

- Icke-selektiva, irreversibla, monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (används för att behandla depression).
- Kärslsammandragande preparat (läkemedel som kan höja blodtrycket).
- Läkemedel som används för att sänka blodtrycket, t.ex. klonidin, guanetidin, verapamil, propranolol osv.
- Vissa botemedel mot hosta och förkylning innehåller ingredienser som kan påverka blodtrycket, och därför är det viktigt att du kontrollerar med din apotekare när du köper någon av de här produkterna.
- Läkemedel mot depression, inklusive amitriptylin, imipramin och fluoxetin, paroxetin.
- Läkemedel mot epilepsi (antikonvulsiva) (t.ex. fenobarbital, fenytoin, primidon osv.).
- Läkemedel som tunnar ut blodet för att förhindra blodproppar (blodförtunnande, t.ex. warfarin).
- Dopaminergiska läkemedel, inklusive antipsykotiska.

Om operation med användning av halogenerade anestesimedel (en viss typ av anestesimedel) är planerad, ska du eller ditt barn inte ta metylfenidat på operationsdagen eftersom det finns en risk för plötslig förhöjning av blodtrycket under operationen.

Drogtester

Detta läkemedel kan ge positiva resultat vid tester för drogmissbruk.

Om du är osäker på om något läkemedel som du eller ditt barn tar finns med i ovanstående förteckning bör du fråga din läkare eller apotekare innan du eller ditt barn tar metylfenidat.

{Ska tas med i bipacksedeln för oförändrat frigörande av metylfenidat:}

”Intag av metylfenidat med mat och dryck

Att ta metylfenidat med mat kan bidra till att lindra buksmärtor, illamående eller kräkningar.”

Intag av metylfenidat med alkohol

Du eller ditt barn får inte dricka alkohol under behandling med detta läkemedel, eftersom alkohol kan förvärra läkemedlets biverkningar. Tänk på att mat och läkemedel kan innehålla alkohol.

Graviditet och amning

Innan ni använder metylfenidat måste ni berätta för läkare eller apotekare om något av följande gäller för dig eller ditt barn:

- Är sexuellt aktiv. Din läkare kommer att diskutera preventivmedel med dig.
- Är gravid eller tror att du kan vara gravid. Din läkare kommer att bestämma om du eller din dotter ska använda metylfenidat.
- Ammar eller planerar att amma. Det finns ofullständiga uppgifter som tyder på att metylfenidat förs över till bröstmjölk. Därför kommer din läkare att avgöra om du eller din dotter ska amma under behandling med metylfenidat.

Bilkörning och användning av maskiner

Yrsel, dåsighet och synstörningar kan förekomma hos patienter som tar metylfenidat. Om sådana biverkningar förekommer kan riskfyllda aktiviteter, som att köra fordon och använda maskiner, cykla eller klättra i träd utgöra ett faromoment. Vänta tills du är säker på att du eller ditt barn inte påverkas.

Viktig information om något (några) innehållsämne(n) i metylfenidat

{Ska vid behov kompletteras på nationell nivå}

...[]...

3. HUR DU <TAR> <ANVÄNDER> METYLFENIDAT

...[]...

Innan behandlingen påbörjas, vid varje förändring av doseringen och därefter minst var sjätte månad eller vid varje läkarbesök kommer din läkare att göra olika undersökningar för att kontrollera att metylfenidat fortfarande har en acceptabel grad av säkerhet och ger tydliga fördelar. De kommer bland annat att omfatta följande:

- Mätning av blodtryck och puls vid varje förändring av doseringen och därefter minst var sjätte månad eller vid varje besök. Resultaten förs in i ett diagram.
- Mätning av längd, vikt och aptit vid varje förändring av doseringen och därefter minst var sjätte månad eller vid varje besök. Resultaten förs in i ett diagram.
- Bedömning av psykiatriska symtom, vid varje förändring av doseringen och därefter minst var sjätte månad eller vid varje besök.

Dostitrering

Noggrann dostitrering ska utföras vid behandlingsstart med metylfenidat. Dostitrering ska börja vid lägsta möjliga dos.

Metylfenidat ska alltid tas exakt enligt läkarens instruktioner. Du bör kontrollera med din <läkare> <eller> <apotekare> om du inte är säker.> <Den vanliga dosen är ...>

Om du eller ditt barn inte mår bättre med detta läkemedel kan din läkare besluta att använda en annan behandling. Berätta för läkaren om det inte har skett någon förbättring i ditt barns tillstånd efter behandling med metylfenidat i en månad.

Långvarig behandling

Behandling med metylfenidat behöver inte vara på obestämd tid. Om behandling med metylfenidat pågår i mer än ett år bör läkaren avbryta behandlingen under en kort tid en gång om året för att

kontrollera om läkemedlet fortfarande behövs. Det är möjligt att du eller ditt barn fortfarande ser fördelar med att avbryta behandlingen, temporärt eller permanent. Detta skulle kunna inträffa under skollov.

Patienter som genomgår långtidsbehandling (dvs. mer än 12 månader) måste övervakas noggrant, särskilt vad gäller kardiovaskulär status, tillväxt, aptit, utveckling av psykiatriska symtom som inte funnits tidigare eller om redan befintliga förvärras.

Missbruk

Ditt barn bör övervakas med avseende på risken för diversion, felaktig användning och missbruk av metylfenidat. Långvarigt missbruk av metylfenidat kan leda till påtaglig toleransutveckling samt ett psykologiskt beroende med varierande grad av abnormt beteende och psykotiska episoder. Detta läkemedel är uteslutande avsett för dig eller för ditt barn. Det får endast förskrivas av en läkare och får därför absolut inte överlåtas till någon annan. Det kan skada andra människor, till och med om de har samma symtom som ditt barn.

Om du <tar> <använder> för mycket metylfenidat

Om du eller ditt barn tar för många tabletter ska du omedelbart ta kontakt med läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus och berätta för dem hur många tabletter som har tagits.

Tecken på akut överdos kan omfatta följande: kräkningar, upphetsning, skakningar, ökade okontrollerade rörelser, muskelryckningar, konvulsioner (som kan följas av koma), eufori, förvirring (allvarlig förvirring), hallucinationer (att se, känna eller höra saker som inte finns), svettningar, hudrodnad, huvudvärk, hög feber, förändringar av pulsen (långsam, snabb eller oregelbunden), högt blodtryck, utvidgade pupiller och torra slemhinnor i näsa och mun.

Om du glömmer att <ta> <använda> metylfenidat

<Du eller ditt barn ska ta nästa dos när det är dags. Ta aldrig en dubbel dos för att kompensera för en <tablett> <dos> <...> som har glömts bort.>

Om du slutar <ta> <använda> metylfenidat

Behandling med tabletterna bör inte avbrytas plötsligt. Du bör följa din läkares råd noggrant. Utsättande av läkemedlet ska ske under noggrann övervakning med avseende på eventuell underliggande depression samt kronisk hyperaktivitet.

<Om du har fler frågor om användningen av den här produkten ska du fråga din <läkare> <eller> <apotekare>.>

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan metylfenidat orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sannolikheten för att drabbas av biverkningar ser ut på följande sätt:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 användare).

Vanliga (fler än 1 av 100 användare och färre än 1 av 10 användare).

Mindre vanliga (fler än 1 av 1 000 användare och färre än 1 av 100 användare).

Sällsynta (fler än 1 av 10 000 användare och färre än 1 av 1 000 användare).

Mycket sällsynta (färre än 1 av 10 000 användare).

Inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningarna är nervositet, sömnlöshet och huvudvärk.

En del biverkningar kan vara **allvarliga**. **Berätta för din läkare eller apotekare** om du lider av, eller oroar dig för, någon av de nedanstående biverkningarna:

- Svåra humörsvängningar eller personlighetsförändringar.
- Manier.
- Psykotiska störningar, inklusive syn-, känsel- eller hörselhallucinationer eller vanföreställningar.
- Hjärtklappning, oförklarade svimningar, bröstsmärtor, andfåddhet (kan någon gång vara tecken på hjärtsjukdom).
- Förlamning eller nedsättning av rörelser och syn, talsvårigheter (kan vara symtom på cerebral vaskulit).

Inverkan på tillväxt och mognande

Vissa barn som behandlas med metylfenidat under lång tid kan ha en långsammare tillväxt (vikt och/eller längd) än normalt. Därför kommer din läkare att noggrant följa din eller ditt barns utveckling med avseende på längd och vikt och hur du eller ditt barn äter. Om du eller ditt barn inte växer eller ökar i vikt som förväntat kan behandlingen med metylfenidat stoppas under en kort tid.

Några exempel på andra biverkningar:

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura.

Inga kända: pancytopeni.

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner som angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner, uppsvullnad av örat, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd, urticaria, klåda, utslag och eruption.

Metabolism och nutrition*

Vanliga: anorexi, nedsatt aptit, måttligt minskad vikt- och längdökning under långvarig användning hos barn*.

Psykiska störningar*

Mycket vanliga: sömnlöshet, nervositet.

Vanliga: anorexi, känslomässig labilitet, aggressioner*, upphetsning*, ångest*, depression*, irritabilitet, onormalt beteende.

Mindre vanliga: psykoser*, syn-, hörsel- och känselhallucinationer*, vrede, självmordsplaner*, förändrat humör, humörsvängningar, rastlöshet, gråtmildhet, tics*, försämring av tidigare tics eller Tourettes syndrom*, spänd vaksamhet, sömnstörningar.

Sällsynta: manier*, desorientering, libidostörning.

Mycket sällsynta: självmordsförsök (inklusive fullbordat självmord)*, övergående depressivitet*, onormala tankar, apati, upprepningsbeteenden, överfokusering.

Inga kända: vanföreställningar*, tankestörningar*, förvirring.

Nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk.

Vanliga: yrsel, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, dåsighet.

Mindre vanliga: sedering, tremor.

Mycket sällsynta: krampanfall, koreo-atetoida rörelser, reversibelt ischemiskt neurologiskt deficit (RIND), malignt neuroleptikasyndrom (rapporter var dåligt dokumenterade och patienterna behandlades i de flesta fall även med andra läkemedel, så metylfenidats påverkan i dessa fall är osäker).

Inga kända: cerebrovaskulära sjukdomar* (inklusive vaskulit, cerebrala hemorragier, cerebrovaskulära olyckor, cerebrala arterit, cerebral ocklusion), grand mal-anfall*, migrän.

Ögonsjukdomar

Mindre vanliga: diplopi, dimsyn.

Sällsynta: ackommodationssvårigheter, mydriasi, synstörningar.

Hjärtsjukdomar*

Vanliga: arytm, takykardi, hjärklappning.

Mindre vanliga: bröstsmärtor.

Sällsynta: angina pectoris.

Mycket sällsynta: hjärtstillestånd, hjärtinfarkt.

Inga kända: supraventrikulär takykardi, bradykardi, ventrikulära extrasystoler, extrasystoler.

Blodkärl*

Vanliga: hypertension.

Mindre vanliga:

Mycket sällsynta: cerebral arterit och/eller ocklusion, perifer kyla, Raynauds fenomen.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: hosta, faryngolaryngeal smärta.

Mindre vanliga: dyspné.

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärtor, diarré, kväljningar, magbesvär och kräkningar – *{ska tas med i bipacksedeln för oförändrat frigörande:}* ”dessa förekommer vanligtvis i början av behandlingen och kan lindras genom samtidigt intag av föda”, muntorrhet.

Mindre vanliga: förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjning av leverenzym.

Mycket sällsynta: onormal leverfunktion, inklusive leverkoma.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: håravfall, klåda, hudutslag, urtikaria.

Mindre vanliga: angioneurotiskt ödem, bullösa tillstånd, exfoliativa tillstånd.

Sällsynta: hyperhidros, makulärt utslag, erytem.

Mycket sällsynta: erytema multiforme, exfoliativ dermatit, läkemedelsrelaterade utslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi.

Mindre vanliga: myalgi, muskelryckningar.

Mycket sällsynta: muskelkramp.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: hematuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Vanliga: pyrexia, hämmad tillväxt under långvarig användning hos barn*.

Mindre vanliga: bröstsmärtor, trötthet.

Mycket sällsynta: plötslig hjärtdöd*.

Inga kända: obehag i bröstkorgen, hyperpyrexia.

Undersökningar

Vanliga: förändringar i blodtryck och puls (vanligtvis en ökning)*, viktnedgång*.

Mindre vanliga: blåsljud på hjärtat*, förhöjning av leverenzymerna.

Mycket sällsynta: förhöjning av alkalisk fosfatasa i blodet, förhöjning av bilirubin i blodet, minskning av antalet trombocyter, avvikelser i antal vita blodkroppar.

Berätta för din läkare eller apotekare om någon biverkning blir allvarlig, eller om du observerar någon biverkning som inte nämns i denna bipacksedel.

...[]...

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Behöriga nationella myndigheter ska, under samordning av referensmedlemsstaten, se till att innehavarna av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

Produktinformation

Bipacksedel

Innehavarna av godkännande för försäljning ska harmonisera formuleringarna i bipacksedeln genom att återge de ändringar som föreslagits i produktresumén. Den formulering av bipacksedeln som beslutats av Kommittén för humanläkemedel (CHMP) ska omarbetas för att förbättra läsbarheten för patienterna, och kommer därefter att användartestas.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Studie utformad för att

- 1) utvärdera förhållandet mellan användning av läkemedel mot ADHD och riskerna för allvarliga kardiovaskulära sjukdomar hos barn och ungdomar från 2–24 års ålder,
- 2) utvärdera förhållandet mellan användning av läkemedel mot ADHD och riskerna för allvarliga kardiovaskulära sjukdomar hos vuxna från 25–64 års ålder, och
- 3) utföra ytterligare analyser som är relevanta för beslutsfattare som t.ex. kliniker, statliga sjukvårdsprogram och föräldrar/patienter.

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att utvärdera den slutliga rapporten från studien när den publiceras samt kommer att uppdatera riskhanteringsplanen, och där så är tillämpligt produktresumén/bipacksedeln, för att återge resultaten.

Cytogenicitet

Studie CRIT124D2201 *”An open label, behavioural treatment controlled evaluation of the effects of extended release methylphenidate (Ritalin LA) on the frequency of cytogenetic abnormalities in children 6-12 years old with attention deficit hyperactivity disorder”* (en öppen, med avseende på beteendebehandling kontrollerad utvärdering av effekterna av långtidsverkande metylfenidat (Ritalin LA) på förekomsten av cytogenetiska abnormaliteter hos barn i åldrarna 6–12 år med ADHD). Riskhanteringsplanen, och där så är tillämpligt produktresumén/bipacksedeln, ska uppdateras för att återge resultaten i denna studie.

Studie NCT 00341029 *”Measurement of Cytogenetic Endpoints in Lymphocytes of Children Diagnosed With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Treated With Methylphenidate or Adderall”* (mätning av cytogenetiska endpoints för lymfocyter hos barn som fått diagnosen ADHD och behandlats med metylfenidat eller Adderall), utförd av US National Institute of Environmental Health Sciences i samarbete med FDA. Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att utvärdera den slutliga rapporten från studien när den publiceras samt kommer även att uppdatera riskhanteringsplanen, och där så är tillämpligt produktresumén/bipacksedeln, för att återge resultaten.

Tillväxt, utveckling och sexuell mognad

MTA-studie. *”Effects of stimulant medication on growth in the MTA (Multimodal Treatment Study of ADHD)”* (effekter av stimulerande läkemedel på tillväxt i MTA-studien (Multimodal Treatment Study of ADHD)) – uppföljning utförd av MTA Cooperative Group. Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att utvärdera den slutliga rapporten från studien när den publiceras samt kommer även att uppdatera riskhanteringsplanen, och där så är tillämpligt produktresumén/bipacksedeln, för att återge resultaten.

Studie av sexuell mognad: en 2-årig, öppen, prospektiv prövarinitierad långtidsstudie i USA på 150 ungdomar (12–17 år) med ADHD, för att avgöra om behandling med metylfenidat kommer att förhindra rökning i denna population. Även om studien fokuserar på att förhindra rökning kommer Tannerstadium-undersökningar att genomföras var 6:e månad under den 2-åriga uppföljningen, och varje patients pubertala utveckling kommer att övervakas för att visa om metylfenidat har någon effekt på ungdomars tillväxt och utveckling jämfört med populationsnormer. Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att göra den slutliga rapporten från studien tillgänglig när den publiceras samt kommer att uppdatera riskhanteringsplanen, och där så är tillämpligt produktresumén/bipacksedeln, för att återge resultaten.

Psykiatriska effekter

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att undersöka möjligheten att genomföra en metaanalys av risken för suicidalitet kopplat till användningen av metylfenidat på barn och ungdomar med ADHD baserat på de data från kliniska prövningar av metylfenidat som för närvarande finns tillgängliga för innehavarna av godkännande för försäljning.

Om en analys baserad på de data som finns tillgängliga för närvarande bedöms vara genomförbar så kommer innehavarna av godkännande för försäljning att göra resurserna tillgängliga för att stödja analysen och uppdatera riskhanteringsplanen för att återge resultaten.

Effekter av långtidsanvändning

Innehavarna av godkännande för försäljning förband sig att tillhandahålla en detaljerad genomförbarhetsbedömning för en vetenskapligt giltig, väl utformad långtidssäkerhetsstudie med statistiskt lämpligt upplägg för att undersöka specifika endpoints för följande resultat:

- i) Negativa kognitiva resultat.
- ii) Negativa psykiatriska resultat (t.ex. humörrubbningar, fientlighet och psykotiska tillstånd).

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att överväga att inkludera övervägande EU-baserade data, och genomförbarhetsbedömningen kommer även att innehålla synpunkter på vilka icke-EU-datakällor som kan användas som alternativ. Om genomförbarhetsbedömningen visar att en vetenskapligt giltig, väl utformad studie med statistiskt lämpligt upplägg är genomförbar så förbinder sig innehavarna av godkännande för försäljning att tillhandahålla ett detaljerat protokoll. Föreslagen uppföljningsperiod på minst 5 år för enskilda patienter kommer att övervägas. Inom den 5-åriga uppföljningen kommer särskild tonvikt att fästas vid att utvärdera effekterna av en kumulativ exponering under minst 18 månader. Eftersom detta är en icke-interventionsstudie kommer innehavarna av godkännande för försäljning inte att ha någon kontroll över faktisk förskrivningspraxis. Föreslagen patientinskrivningsålder kommer att vara så ung som möjligt utifrån åldersrestriktionerna på etiketten (dvs. barn från 6 års ålder). Föredragen utformning skulle vara en prospektiv kohortstudie. Innehavarna av godkännande av försäljning går med på att utvärdera lämpliga jämförelsegrupper.

Läkemedelsanvändningsstudier, inklusive utvärdering av icke avsedd användning/missbruk

Innehavarna av godkännande för försäljning förbinder sig att under de kommande fem åren i alla medlemsstater där metylfenidat används tillhandahålla alla tillgängliga retrospektiva data i form av en årlig översikt för att möjliggöra en utvärdering av förändringar avseende användning över tid. Där så är möjligt kommer mått på användning inklusive variabler som information om total använd mängd, patientens ålder, kön, indikationsdos, användningslängd, behandlingskontinuitet, komorbiditet, konkomitanta läkemedel, data beträffande användningsmönster samt läkarspecialiteter att användas. Detta åtagande kommer att ses över efter 5 år.

I de medlemsstater som täcks av IMS-databasen kommer innehavarna av godkännande för försäljning även att utvärdera icke avsedd användning av metylfenidat. Innehavarna av godkännande för

försäljning kommer även att överväga alternativa metoder för att genomföra granskningen av användningen (där så är möjligt) och icke avsedd användning i de medlemsstater som för närvarande inte täcks av multinationella (som omfattar hela EU) databaser som IMS.

Utbildningsverktyg

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att skapa fullt harmoniserade riskminimeringsverktyg som innehåller all viktig information från avsnittet Kliniska uppgifter i produktresumén:

- Läkarguide för förskrivning.
- Checklistor för åtgärder före förskrivning, och för fortgående övervakning för förskrivare, och om möjligt, vårdare.

Periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att harmonisera rapporteringsschemat för periodiska säkerhetsrapporter för produkter innehållande metylfenidat och en gång per år under de kommande 3 åren lämna in periodiska säkerhetsrapporter för respektive produkt. Därefter kommer rapporteringsfrekvensen att ses över. Synkroniseringen av inlämningen av periodiska säkerhetsrapporter kommer att underlätta en gemensam bedömning och harmoniserad respons från behöriga nationella myndigheter beträffande uppdateringar av produktresumén/bipacksedeln och riskhanteringsplanen.

Riskhanteringsplaner

Innehavarna av godkännande för försäljning ska i säkerhetsspecifikationen inkludera den slutliga tabellen över identifierade och potentiella risker enligt begäran från Kommittén för humanläkemedel.

Innehavarna av godkännande för försäljning ska kontinuerligt utvärdera nya identifierade eller potentiella risker, eller ny/viktig information om befintliga identifierade eller potentiella risker, i riskhanteringsplanen.