

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 20 mg метилфенидатов хидрохлорид, еквивалентен на 17,30 mg метилфенидат (methylphenidate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 6,1 mg аспартам (E 951).

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 30 mg метилфенидатов хидрохлорид, еквивалентен на 25,95 mg метилфенидат (methylphenidate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 9,15 mg аспартам (E 951).

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 40 mg метилфенидатов хидрохлорид, еквивалентен на 34,59 mg метилфенидат (methylphenidate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 12,2 mg аспартам (E 951).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене с удължено освобождаване

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки с размер 6,8 x 14,7 mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „N2“ „N2“ от едната страна и с делителна черта от другата страна.

Таблетката за дъвчене може да бъде разделена на равни дози.

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки с размер 7,7 x 16,8 mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „N3“ „N3“ от едната страна и с делителна черта от другата страна.

Таблетката за дъвчене може да бъде разделена на равни дози.

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки с размер 8,5 x 18,5 mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „NP14“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tuzulby е показан като част от комплексна програма за лечение на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност, РДВХ (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) при деца и юноши на възраст 6-17 години, когато сами по себе си предприетите мерки се окажат недостатъчни.

Лечението трябва да бъде под наблюдението на специалист по детски поведенчески разстройства. Диагнозата трябва да се постави съгласно критериите на Диагностичния и статистически наръчник за психични разстройства, четвърто издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, DSM-IV) или насоките в Международната класификация на болестите, десета ревизия (ICD-10) и трябва да се основава на пълната анамнеза и оценка на пациента. Диагнозата не може да се постави единствено въз основа на наличието на един или повече симптоми.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на специалист по детски и/или юношески поведенчески разстройства.

Дозировка

Tuzulby таблетки за дъвчене с удължено освобождаване, се състоят от компонент с незабавно освобождаване (30 % от дозата, която осигурява бързо начало на действието) и компонент с удължено освобождаване (70 % от дозата, която е предназначена да поддържа терапевтични плазмени нива за продължителен период от време). Този лекарствен продукт е разработен, така че да осигурява терапевтични плазмени нива за период приблизително 8 часа след приложението (вж. също точка 5.2).

Титриране на дозата

Необходимо е внимателно титриране на дозата в началото на лечението с метилфенидат. Титрирането на дозата трябва да започне с най-ниската възможна доза.

Възможно е да се предлагат лекарствени продукти, съдържащи метилфенидат, с други количество на активното вещество в дозова единица.

При преминаване от лекарствени продукти, съдържащи метилфенидат с незабавно освобождаване към Tuzulby таблетки за дъвчене с удължено освобождаване, прилаган като единична доза, се осигурява сравнима обща експозиция на метилфенидат, като тази при лекарствената форма с незабавно освобождаване, прилагана два пъти дневно.

Препоръчителната доза Tuzulby трябва да бъде равна на общата дневна доза от лекарствената форма с незабавно освобождаване, съдържаща метилфенидат, като не се надвишава общата доза 60 mg. Примери са дадени в таблицата по-долу.

Доза метилфенидат с незабавно освобождаване	Доза Tuzulby
10 mg метилфенидат два пъти дневно	20 mg веднъж дневно
15 mg метилфенидат два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
20 mg метилфенидат два пъти дневно	40 mg веднъж дневно
30 mg метилфенидат два пъти дневно	60 mg веднъж дневно

Лечение на хиперкинетични разстройства/ разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност при деца и юноши (от 6 до под 18 години)

За пациенти на 6 до под 18 години препоръчителната начална доза е 20 mg, приемана перорално веднъж дневно сутрин. Дозата може да се титрира възходящо или низходящо всяка седмица на стъпки по 10 mg, 15 mg или 20 mg. Всяка от дозите от 10 mg и 15 mg може да бъде постигната съответно чрез разделяне на половина по делителната черта на таблетките от 20 mg и 30 mg. Дозата трябва да бъде индивидуализирана според нуждите от лечение и отговора на пациента.

Максималната дневна доза метилфенидат е 60 mg за лечение на деца и юноши (на 6 до под 18 години) с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност.

Дългосрочна (повече от 12 месеца) употреба при деца и юноши (на 6 до под 18 години)

Безопасността и ефикасността на дългосрочната употреба на метилфенидат не е систематично оценявана в контролирани изпитвания. Лечението с метилфенидат не трябва и не е необходимо да бъде неограничено. Лечението с метилфенидат обикновено се прекъсва по време на или след пубертета. Лекарят, който избере да използва метилфенидат за продължителни периоди (повече от 12 месеца) при деца и юноши (на 6 до под 18 години) с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност, трябва периодично да преоценява дългосрочната ползност на лекарствения продукт за отделния пациент с пробни периоди без лечение, за да оцени функциониране на пациента без фармакотерапия. Препоръчително е метилфенидат да се преустановява поне веднъж годишно, за да се оценява състоянието на детето (за предпочитане по време на училищните ваканции). Подобрението може да се запази, когато лекарственият продукт се преустанови временно или окончателно.

Намаляване и спиране на дозата

Лечението трябва да се прекрати, ако симптомите не се подобрят след подходящо коригиране на дозата за период от един месец. Ако възникне парадоксално влошаване на симптомите или други сериозни нежелани реакции, дозата трябва да се намали или да се преустанови.

Специални популации

Възрастни

Метилфенидат не е показан за употреба при възрастни с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност. Безопасността и ефикасността не са установени в тази възрастова група.

Хора в старческа възраст

Метилфенидат не трябва да се използва при хора в старческа възраст. Безопасността и ефикасността не са установени в тази възрастова група.

Чернодробно увреждане

Метилфенидат не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Метилфенидат не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Трябва да се подхожда с повишено внимание при тези пациенти.

Педиатрична популация

Метилфенидат не трябва да се използва при деца на възраст под 6 години. Безопасността и ефикасността на метилфенидат при тази възрастова група не е установена.

Начин на приложение

Tuzulbu е за перорално приложение.

Tuzulby трябва да се прилага перорално веднъж дневно сутрин със или без храна (вж. точка 5.2).

Tuzulby трябва да се дъвче, а не да се поглъща цял или натрошен.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Глаукома
- Фехромоцитом
- По време на лечение с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) или в рамките на минимум 14 дни след спиране на тези лекарствени продукти, поради риск от хипертонична криза (вж. точка 4.5)
- Хипертиреоидизъм или тиреотоксикоза
- Диагноза или анамнеза за тежка депресия, анорексия нервоза/анорексични разстройства, суицидни тенденции, психотични симптоми, тежки разстройства на настроението, мания, шизофрения, психопатично/гранично разстройство на личността
- Диагноза или анамнеза за тежко и епизодично (тип 1) биполарно (афективно) разстройство (което не е добре контролирано)
- Съществуващи сърдечносъдови заболявания, включително тежка хипертония, сърдечна недостатъчност, артериална оклузивна болест, стенокардия, хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, кардиомиопатии, инфаркт на миокарда, потенциално животозастрашаващи аритмии и каналопатии (нарушения, причинени от дисфункция на йонните канали) (вж. точка 4.4)
- Съществуващи мозъчносъдови нарушения, церебрална аневризма, съдови аномалии, включително васкулит или инсулт или известни рискови фактори за мозъчносъдови нарушения

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Решението за употреба на лекарствения продукт трябва да се основава на много задълбочена оценка на тежестта и хроничността на симптомите при детето/юношата спрямо възрастта на детето/юношата.

Скрининг преди лечението

Преди предписване е необходимо да се извърши оценка на сърдечносъдовия статус на пациента на изходното ниво, включително кръвно налягане и сърдечна честота. Подробната медицинска анамнеза трябва да документира съпътстващи лекарствени продукти, минали и настоящи коморбидни медицински и психични разстройства или симптоми, фамилна анамнеза за внезапна сърдечна или необяснима смърт, или злокачествена аритмия и точно отбелязване на ръста и теглото преди лечението в диаграма на растежа (вж. точка 4.3).

Дългосрочна употреба (повече от 12 месеца) при деца и юноши

Безопасността и ефикасността на дългосрочната употреба на метилфенидат не е систематично оценена в контролирани проучвания. Лечението с метилфенидат не трябва, и не е необходимо да бъде неограничено. Лечението с метилфенидат обикновено се прекъсва по време на или след пубертета. Пациентите на продължителна терапия (т.е. над 12 месеца) трябва да бъдат подложени на внимателно текущо наблюдение съгласно указанията в точки 4.2 и 4.4 за сърдечносъдов статус, растеж, апетит, развитие *de novo* или влошаване на съществуващи психични разстройства. Психичните разстройства, за които трябва да се следи, са описани по-долу и включват (но не се ограничават до) двигателни или вокални тикове, агресивно или враждебно поведение, възбуда, тревожност, депресия, психоза, мания, налудни мисли, раздразнителност, липса на спонтанност, абстиненция и прекомерна упоритост.

Лекарят, който избере да използва метилфенидат за продължителни периоди (над 12 месеца) при деца и юноши с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност, трябва периодично да преоценява дългосрочната полза на лекарствения продукт за отделния пациент с пробни периоди без лечение, за да оцени функционирането на пациента без фармакотерапия. Препоръчително е метилфенидат да се преустановява поне веднъж годишно, за да се оценява състоянието на детето/юношата (за предпочитане по време на училищните ваканции). Подобренето може да се запази, когато лекарственият продукт се преустанови временно или окончателно.

Сърдечносъдов статус

При пациенти, за които се обсъжда лечение със стимулиращи лекарствени продукти, трябва да се направи внимателно анамнеза (включително оценка за фамилна анамнеза за внезапна сърдечна или необяснима смърт или злокачествена аритмия) и физикален преглед за оценка на наличието на сърдечно заболяване и те трябва да получат допълнителна оценка от специалист кардиолог, ако първоначалните находки предполагат такава анамнеза или заболяване. Пациенти, които развиват симптоми като сърцебиене, болка в гърдите при усилие, необясним синкоп, диспнея или други симптоми, предполагащи сърдечно заболяване по време на лечение с метилфенидат, трябва да преминат незабавно преглед от специалист кардиолог.

Анализи на данни от клинични изпитвания на метилфенидат при деца и юноши с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност показват, че пациентите, използващи метилфенидат, често могат да получат промени в диастолното и систолно кръвно налягане с над 10 mmHg спрямо контролите. По данни от клиничните изпитвания, краткосрочните и дългосрочните клинични последици от тези сърдечносъдови ефекти при децата и юношите не са известни, но не може да се изключи възможността от клинични усложнения като резултат от наблюдаваните ефектите. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти, чиито основни заболявания могат да бъдат компрометирани от повишаване на кръвното налягане или сърдечната честота. Вижте точка 4.3 за заболявания, при които лечението с метилфенидат е противопоказано.

Сърдечносъдовият статус трябва да се следи внимателно. Кръвното налягане и пулсът трябва да се записват в центилна диаграма при всяко коригиране на дозата и след това поне веднъж на всеки 6 месеца.

Внезапна смърт и съществуващи структурни аномалии на сърцето или други сериозни сърдечни нарушения

Съобщава се за внезапна смърт във връзка с употребата на стимуланти на централната нервна система (ЦНС) в обичайни дози при деца и юноши, някои от които са имали структурни аномалии на сърцето или други сериозни сърдечни проблеми. Въпреки че някои сериозни сърдечни проблеми сами по себе си могат да носят повишен риск от внезапна смърт, стимулиращи лекарствени продукти не се препоръчват при деца или юноши с известни структурни аномалии на сърцето, кардиомиопатия, сериозни аномалии на сърдечния ритъм или други сериозни сърдечни проблеми, които могат да ги направят по-уязвими към симпатикомиметичните ефекти на стимулиращо лекарство.

Неправилна употреба и сърдечносъдови събития

Неправилната употреба на стимуланти на ЦНС може да бъде свързана с внезапна смърт и други сериозни сърдечносъдови нежелани реакции.

Цереброваскуларни нарушения

Вижте точка 4.3 за мозъчносъдови заболявания, при които лечението с метилфенидат е противопоказано. Пациенти с допълнителни рискови фактори (като анамнеза за сърдечносъдово заболяване, съпътстващи лекарства, които повишават кръвното налягане) трябва да бъдат оценявани при всяко посещение за неврологични признаци и симптоми след започване на лечение с метилфенидат.

Мозъчен васкулит се явява много рядка идиосинкратична реакция на експозицията на метилфенидат. Има малко данни, които предполагат, че пациентите с по-висок риск могат да бъдат идентифицирани и първоначалната поява на симптоми може да бъде първата индикация за основен клиничен проблем. Ранна диагноза, основана на висок индекс на подозрение, може да позволи незабавното спиране на метилфенидат и ранно лечение. Затова тази диагноза трябва да се има предвид при всеки пациент, който развива нови неврологични симптоми, които отговарят на церебрална исхемия, по време на терапия с метилфенидат. Тези симптоми могат да включват силно главоболие, изтръпване, слабост, парализа и нарушение на координацията, зрението, говора, езика или паметта.

Психични разстройства

Коморбидността на психичните разстройства при разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност е често срещана и трябва да се вземе предвид при предписване на стимуланти. В случай на възникване на психични симптоми или обостряне на съществуващи психични разстройства, метилфенидат не трябва да се прилага, освен ако ползите не превишават рисковете за пациента.

Развитието *de novo* или влошаването на психичните разстройства трябва да се проследява при всяко коригиране на дозата, след това поне веднъж на всеки 6 месеца и при всяко посещение; преустановяване на лечението може да е подходящо.

Обостряне на съществуващи психотични или манийни симптоми

При психотични пациенти приложението на метилфенидат може да обостри симптомите на поведенчески разстройства и мисловни разстройства.

Поява на нови психотични или манийни симптоми

Възникнали в хода на лечението психотични симптоми (визуални/тактилни/слухови халюцинации и налудни мисли) или мания при деца и юноши без анамнеза за психотично заболяване, или мания, могат да бъдат причинени от метилфенидат в обичайни дози (вж. точка 4.8). Ако се появят манийни или психотични симптоми, трябва да се обмисли възможната причинно-следствена роля на метилфенидат и може да е подходящо прекратяване на лечението.

Агресивно или враждебно поведение

Появата или влошаването на агресия или враждебност може да бъде причинено от лечение със стимуланти. Пациентите, лекувани с метилфенидат, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява или влошаване на агресивно поведение или враждебност при започване на лечението, при всяко коригиране на дозата и след това поне веднъж на всеки 6 месеца и при всяко посещение. Лекарите трябва да оценят необходимостта от коригиране на схемата на лечение при пациенти, изпитващи поведенчески промени, като имат предвид, че може да е подходящо възходящо или низходящо титриране.

Склонност към самоубийство

Пациентите с поява на суицидни мисли или поведение по време на лечението на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност трябва да бъдат незабавно прегледани от техния лекар. Трябва да се има предвид обострянето на основното психично заболяване и възможната причинно-следствена роля на лечението с метилфенидат. Може да е необходимо лечение на подлежащото психично заболяване и трябва да се обмисли евентуално прекратяване на лечението с метилфенидат.

Тикове

Метилфенидат се свързва с появата или обострянето на двигателни и вербални тикове. Съобщава се също за влошаване на синдрома на Tourette. Трябва да се направи оценка на фамилната анамнеза, като клиничната оценка за тикове или синдром на Tourette при деца трябва да предхожда употребата на метилфенидат. Пациентите трябва редовно да се проследяват за поява или влошаване на тикове по време на лечението с метилфенидат. Трябва да се извършва наблюдение при всяко коригиране на дозата и след това поне веднъж на всеки 6 месеца или при всяко посещение.

Тревожност, възбуда или напрежение

Метилфенидат се свързва с влошаване на съществуваща тревожност, възбуда или напрежение. Клиничната оценка за тревожност, възбуда или напрежение трябва да предшества употребата на метилфенидат и пациентите трябва редовно да се наблюдават за поява или влошаване на тези симптоми по време на лечението, при всяко коригиране на дозата и след това поне веднъж на всеки 6 месеца или при всяко посещение.

Биполарно разстройство

Трябва да се обърне особено внимание при употребата на метилфенидат за лечение на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност при пациенти с коморбидно биполарно разстройство (включително нелекувано биполарно разстройство тип I или други форми на биполарно разстройство) поради опасения за възможно възникване на смесени/манийни епизоди при такива пациенти. Преди започване на лечение с метилфенидат, пациентите с коморбидни депресивни симптоми трябва да бъдат адекватно изследвани, за да се определи дали са изложени на риск от биполарно разстройство; такъв скрининг трябва да включва подробна психична анамнеза, включително фамилна анамнеза за самоубийство, биполарно разстройство и депресия. Внимателното непрекъснато наблюдение е от съществено значение при тези пациенти (вж. по-горе „Психични разстройства“ и точка 4.2). Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми при всяко коригиране на дозата, след това поне веднъж на всеки 6 месеца и при всяко посещение.

Растеж

Съобщава се за умерено забавяне в наддаването на тегло и забавяне на растежа при продължителна употреба на метилфенидат при деца (вж. точка 4.8).

Ефектите на метилфенидат върху окончателния ръст и окончателното тегло понастоящем не са известни и се проучват.

Растежът трябва да се наблюдава по време на лечението с метилфенидат: ръстът, теглото и апетитът трябва да се отбелязват най-малко на 6 месеца с поддържане на диаграма на растежа. Може да се наложи лечението да бъде прекъснато при пациенти, които не растат или не наддават на ръст или тегло, според очакванията.

Гърчове

Метилфенидат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Метилфенидат може да понижи конвулсивния праг при пациенти с анамнеза за гърчове, при пациенти с предшестващи ЕЕГ аномалии при липса на гърчове и рядко при пациенти без анамнеза за гърчове и без ЕЕГ аномалии. Ако честотата на гърчовете се увеличи или се появят нови, метилфенидат трябва да се преустанови.

Злоупотреба, неправилна употреба и неспазване на лечението

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по отношение на риска от неспазване на лечението, неправилна употреба и злоупотреба с метилфенидат.

Метилфенидат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна наркотична или алкохолна зависимост поради възможност за злоупотреба, неправилна употреба или неспазване на лечението.

Хроничната злоупотреба с метилфенидат може да доведе до изразена толерантност и психическа зависимост с различна степен на необичайно поведение. Могат да възникнат явни психотични епизоди, особено в отговор на парентерална злоупотреба.

Възрастта на пациента, наличието на рискови фактори за разстройство, свързано с употребата на вещества (като коморбидно опозиционно предизвикателно разстройство или разстройство на поведението и биполарно разстройство), предишна или настояща злоупотреба с вещества трябва да се вземат предвид при вземането на решение за курс на лечение на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност. Необходимо е повишено внимание при емоционално нестабилни пациенти, като тези с анамнеза за наркотична или алкохолна зависимост, тъй като такива пациенти могат да увеличат дозата по собствена инициатива.

За някои високорискови пациенти, които злоупотребяват с вещества, метилфенидат или други стимуланти може да не са подходящи и трябва да се обмисли лечение без стимуланти.

Абстиненция

Необходимо е внимателно наблюдение по време на абстиненция, тъй като това може да демаскира депресия, както и хронична свръхактивност. При някои пациенти може да е необходимо дългосрочно проследяване.

Необходимо е внимателно наблюдение по време на периода на абстиненция при спиране на приема на лекарствата, с които се злоупотребява, тъй като може да настъпи тежка депресия.

Избор на лекарствената форма на метилфенидат

Изборът на лекарствената форма на продукта, съдържащ метилфенидат, ще трябва да бъде направен от лекуващия специалист на индивидуална основа и зависи от очакваната продължителност на ефекта.

Тестване за наркотици

Този продукт съдържа метилфенидат, който може да е причина за фалшиво положителен резултат от лабораторен тест за амфетамини, особено при скрининг тест с имуноанализ.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Липсва опит с употребата на метилфенидат при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Хематологични ефекти

Дългосрочната безопасност на лечението с метилфенидат не е напълно известна. В случай на левкопения, тромбоцитопения, анемия или други промени, включително такива, които са показателни за сериозни бъбречни или чернодробни нарушения, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Приапизъм

Съобщава се за продължителни и болезнени ерекции, свързани с продукти, съдържащи метилфенидат, главно във връзка с промяна в схемата на лечение с метилфенидат. Пациенти, които развиват необичайно продължителни или чести и болезнени ерекции, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ.

Помощни вещества с известно действие

Аспартам (Е 951)

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване съдържат 6,1 mg аспартам (Е 951) във всяка таблетка.

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване съдържат 9,15 mg аспартам (Е 951) във всяка таблетка.

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване съдържат 12,2 mg аспартам (Е 951) във всяка таблетка.

Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всяка таблетка за дъвчене с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетично взаимодействие

Не е известно как метилфенидат може да повлияе на плазмените концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти. Поради това се препоръчва повишено внимание при комбинирането на метилфенидат с други лекарствени продукти, особено тези с тесен терапевтичен прозорец.

Метилфенидат не се метаболизира от цитохром Р450 до клинично значима степен. Не се очаква индукторите или инхибиторите на цитохром Р450 да имат значимо влияние върху фармакокинетиката на метилфенидат. От друга страна, d- и l-енантиомерите на метилфенидат не инхибират съществено цитохром Р450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A.

Все пак има съобщения, които показват, че метилфенидат може да инхибира метаболизма на кумариновите антикоагуланти, антиконвулсантите (напр. фенobarбитал, фенитоин, примодон) и някои антидепресанти (трициклически антидепресанти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин). При започване и спиране на лечението с метилфенидат може да е необходимо да се коригира дозата на тези лекарствени продукти, които вече се приемат и да се установят плазмените концентрации на лекарствата (или за кумарин, времето на коагулация).

Фармакодинамични взаимодействия

Антихипертензивни лекарствени продукти

Метилфенидат може да намали ефективността на лекарствените продукти, използвани за лечение на хипертония.

Употреба с лекарствени продукти, които повишават кръвното налягане

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, лекувани с метилфенидат, които заедно с него приемат други лекарствени продукти, които също могат да повишат кръвното налягане (вж. също точките за сърдечносъдови и мозъчносъдови заболявания в точка 4.4).

Поради възможна хипертонична криза, метилфенидат е противопоказан при пациенти, лекувани (в момента или през предходните две седмици) с МАО инхибитори (вж. точка 4.3).

Употреба с алкохол

Алкохолът може да влоши нежеланите реакции върху ЦНС на психоактивните лекарствени продукти, включително метилфенидат. Поради това е препоръчително пациентите да се въздържат от прием на алкохол по време на лечението.

Употреба с халогенирани анестетици

Съществува риск от внезапно повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота по време на операцията. Ако е планирана операция, лечението с метилфенидат не трябва да се използва в деня на операцията.

Употреба с централно действащи α_2 -агонисти (напр. клонидин)

Сериозни нежелани реакции, включително внезапна смърт, са съобщавани при съпътстваща употреба с клонидин. Безопасността на употребата на метилфенидат в комбинация с клонидин или други централно действащи алфа-2 агонисти не е систематично оценявана.

Употреба с допаминергични лекарствени продукти

Препоръчва се повишено внимание при приложение на метилфенидат с допаминергични лекарствени продукти, включително антипсихотици. Тъй като основното действие на метилфенидат се състои в повишаване на извънклетъчните нива на допамин, метилфенидат може да бъде свързан с фармакодинамични взаимодействия, когато се прилага едновременно с директни и индиректни допаминови агонисти (включително DOPA и трициклични антидепресанти) или с допаминови антагонисти, включително антипсихотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от кохортно проучване на общо приблизително 3 400 бременности, с експозиция през първия триместър, не предполагат като цяло повишен риск от поява на вродени дефекти. Има леко увеличение на случаите на сърдечни малформации (сборен коригиран относителен риск, 1,3; 95 % CI, 1,0–1,6), съответстващо на допълнително 3 новородени, родени с вродени сърдечни малформации, на всеки 1 000 жени, които са получавали метилфенидат през първия триместър на бременността, в сравнение с бременности без експозиция. Случаи на неонатална кардиореспираторна токсичност, по-специално фетална тахикардия и респираторен дистрес, са докладвани в спонтанни съобщения.

Проучвания при животните показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Метилфенидат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е взето клинично решение, че отлагането на лечението може да представлява по-голям риск за бременността.

Кърмене

Метилфенидат е открит в кърмата на жени, лекувани с метилфенидат.

Има едно съобщение за случай при кърмаче, при което е имало неуточнено намаление на теглото по време на периода на експозиция, но се е възстановило и е наддало на тегло, след като майката е прекратила лечението с метилфенидат.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи лечение с метилфенидат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на метилфенидат върху фертилитета.

Метилфенидат не уврежда фертилитета при мъжки или женски мишки.

При проучвания при животни не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилфенидат има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Той може да причини замаяност, сънливост и зрителни нарушения, включително затруднения с акомодацията, диплопия и замъглено зрение. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тези нежелани реакции и съветвани, че ако бъдат засегнати, трябва да избягват потенциално опасни дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Като цяло, най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с метилфенидат, са намален апетит, безсъние, нервност, главоболие, гадене и сухота в устата, съобщени с честота „много чести“.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата 1 по-долу показва всички нежелани реакции, съобщени по време на клинични изпитвания и постмаркетинговия опит с метилфенидат, както и тези нежелани реакции, които са съобщавани с други лекарствени форми на метилфенидатов хидрохлорид. Ако честотите на нежеланите реакции, съобщени за метилфенидат и другите лекарствени форми, съдържащи метилфенидатов хидрохлорид са различни, използвана е най-високата честота от базите данни за безопасност.

Нежеланите реакции са изброени според системно-органните класове и категории по честота на MedDRA, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност в рамките на всяко групиране по честота.

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, тромбоцитопения и анемия, тромбоцитопенична пурпура	Много редки
	Панцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност като ангионевротичен оток, анафилактични реакции, подуване на ушите, булозни състояния, ексфолиативни състояния, уртикария, сърбеж*, обриви и ерупции*	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето*	Намален апетит**	Много чести
	Анорексия, умерено намалено тегло, забавено наддаване на височина*	Чести
Психични разстройства*	Безсъние, нервност	Много чести
	Необичайно поведение, агресия*, емоционална лабилност, възбудата*, анорексия, тревожност*,	Чести

	депресия [*] , раздразнителност, безпокойство ^{**} нарушение на съня ^{**} , намалено либидо ^{**} , паник атака, стрес, бруксизъм	
	Свръхбдителност, слухови, зрителни и тактилни халюцинации [*] , променено настроение, колебания в настроението, гняв, мисли за самоубийство [*] , съзливост, психични разстройства [*] , тикове [*] , влошаване на съществуващи тикове или синдром на Tourette [*] , напрежение, емоционална бедност (липса на емоционални реакции и връзки, както и неспособност за съчувствие)	Нечести
	Мания [*] , дезориентация, нарушение на либидото	Редки
	Опит за самоубийство, самоубийство [*] , преходно депресивно настроение [*] , нарушено мислене, апатия, повтарящи се модели на поведение, прекалено съсредоточаване	Много редки
	Налудни мисли [*] , смущения в мисленето [*] , състояние на обърканост, зависимост, логорея ^{*****}	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Тремор ^{**} , сънливост, замаяност, дискинезия, психомоторна хиперактивност	Чести
	Седация, акатизия, намален апетит	Нечести
	Конвулсии, хореоатетозни движения, обратим исхемичен неврологичен дефицит, злокачествен невролептичен синдром (NMS) ^{***}	Много редки
	Цереброваскуларни нарушения [*] (включително васкулит, мозъчни кръвоизливи, мозъчносъдови инциденти, церебрален артериит, церебрална оклузия), Grand mal припадъци [*] , мигрена, дисфемия	С неизвестна честота
Зрителни нарушения	Диплопия, замъглено зрение	Нечести
	Трудности в зрителната акомодация, мидриаза, зрителни нарушения	Редки

Сърдечни нарушения	Тахикардия, сърцебиене, аритмия	Чести
	Болка в гърдите	Нечести
	Ангина пекторис	Редки
	Сърдечен арест, миокарден инфаркт	Много редки
	Суправентрикуларна тахикардия, брадикардия, камерни екстрасистоли, екстрасистоли	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипертония, периферна студенина**	Чести
	Церебрален артериит и/или оклузия, синдром на Raynaud	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене**, сухота в устата**	Много чести
	Коремна болка, диария, стомашен дискомфорт, повръщане, диспепсия*, зъбобол*	Чести
	Запек	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими	Нечести
	Нарушена чернодробна функция, включително чернодробна кома	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза**, алопеция, сърбеж, обрив, уртикария	Чести
	Ангioneвротичен оток, булозни състояния, ексфолиране	Нечести
	Макулозен обрив, еритема	Редки
	Еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, фиксиран лекарствен обрив	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
	Миалгия, мускулни потрепвания, мускулно стягане	Нечести
	Мускулни спазми	Много редки
	Тризмус	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия	Нечести
	Инконтиненция	С неизвестна честота
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Гинекомастия	Редки
	Еректилна дисфункция, приапизъм, засилена и продължителна ерекция	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, забавяне на растежа при продължителна употреба при деца и юноши*, чувство на нервност, умора**, жажда	Чести
	Болка в гърдния кош	Нечести
	Внезапна сърдечна смърт*	Много редки
	Гръден дискомфорт, хиперпирексия	С неизвестна честота

Изследвания	Промени в кръвното налягане и сърдечната честота (обикновено повишение)*, намаление на теглото*	Чести
	Сърдечен шум*, повишени чернодробни ензими	Нечести
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта, намален брой на тромбоцитите, отклонение в броя на белите кръвни клетки	Много редки

- * Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
- ** Нежелани реакции от клинични изпитвания при възрастни пациенти, които се съобщават с по-висока честота, отколкото при деца и юноши.
- *** Съобщенията са малко документирани и в повечето случаи пациентите са получавали и други лекарствени продукти, така че ролята на метилфенидат е неясна
- **** Те обикновено се появяват в началото на лечението и могат да бъдат облекчени чрез съпътстващ прием на храна.
- ***** Описани са случаи на злоупотреба и зависимост, по-често при лекарствените форми с незабавно освобождаване.

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщавани са и много редки случаи на внезапна смърт във връзка с употребата на стимуланти на ЦНС в обичайни дози при деца, като някои от тях са имали структурни аномалии на сърцето или други сериозни сърдечни проблеми. Сърдечносъдовият статус трябва да бъде внимателно оценяван и наблюдаван (вж. точка 4.4.).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При лечение на пациенти с предозиране трябва да се вземат предвид забавеното освобождаване на метилфенидат от лекарствени форми с удължено действие.

Признаци и симптоми

Острото предозиране, главно поради свръхстимулация на централната и симпатиковата нервна система, може да доведе до повръщане, възбуда, треперене, хиперрефлексия, мускулни потрепвания, конвулсии (може да бъдат последвани от кома), еуфория, обърканост, халюцинации, делириум, изпотяване, зачервяване, главоболие, хиперпирексия, тахикардия, палпитации, сърдечни аритмии, хипертония, мидриаза, сухота на лигавиците и рабдомиолиза.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране с метилфенидат. Лечението се състои от подходящи поддържащи мерки.

Пациентът трябва да бъде защитен срещу самонараняване и срещу външни стимули, които биха влошили вече наличната свръхстимулация. Ако признаците и симптомите не са твърде тежки и пациентът е в съзнание, стомашното съдържание може да се евакуира чрез предизвикване на повръщане или стомашен лаваж. Преди извършване на стомашен лаваж,

овладейте възбудата и гърчове, ако има такива, и защитите дихателните пътища. Други мерки за стомашно-чревна детоксикация включват прилагане на активен въглен и очистително. При наличие на тежка интоксикация трябва да се приложи внимателно титрирана доза бензодиазепин преди извършване на стомашен лаваж.

Трябва да се осигурят интензивни грижи за поддържане на адекватно кръвообращение и респираторен обмен; може да са необходими процедури за външно охлаждане за намаляване на хиперпирексията.

Ефикасността на перитонеалната диализа или екстракорпоралната хемодиализа при предозиране на метилфенидат не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, психостимуланти, средства за лечение на РДВХ и ноотропни средства, АТС код: N06BA04

Механизъм на действие

Метилфенидат е стимулант на ЦНС (психостимулант) с по-изразени ефекти върху централната, отколкото върху двигателната активност. Метилфенидат съществува под формата на четири стереоизомера, като треоформата е фармакодинамично активната конфигурация. D-изомерът е фармакологично по-активен от L-изомера.

Механизмът на действие при хората не е напълно изяснен; въпреки това се смята, че ефектът се дължи на инхибиране на обратното поемане на допамин в стриатума, без да се предизвиква освобождаване на допамин. По-специално, метилфенидат се свързва с транспортерите на допамин (DAT) и транспортерите на норепинефрин (NET), които обикновено са отговорни за обратното поемане на тези невротрансмитери от синаптичната цепка. Той блокира тези транспортери, което води до повишаване нивата на допамин (DA) и норепинефрин (NE) в синаптичната цепка и увеличаване на извънклетъчния DA в стриатума, нуклеус акумбент и префронталния кортекс. Като двата подтипа на допаминовите рецептори 1 (D1) и 2 (D2), така и μ -опиоидният рецептор са важни за поощрителните и терапевтични ефекти на МРН. Независимо от това, механизмът, по който метилфенидат предизвиква когнитивни и поведенчески ефекти, не е ясно установен.

Централният стимулиращ ефект се изразява, наред с друго, в повишаване на способността за концентрация, готовността за обмисляне и вземане на решения, психофизическата активност, както и в потискане на умората и физическата умора. Индиректният симпатикомиметичен ефект на метилфенидат при хора може също да доведе до повишаване на кръвното налягане, ускоряване на пулса и намаляване на тонуса на бронхиалните мускули. Тези ефекти обикновено не са силно изразени. Метилфенидат може да намали апетита и във високи дози да доведе до повишаване на телесната температура. Поведенческите стереотипи също могат да бъдат предизвикани при високи дози или след продължителна употреба.

Популационно фармакокинетично/фармакодинамично(РК/PD) моделиране и симулация

Разработени са популационни РК модели за лекарствените форми на метилфенидат с удължено и незабавно освобождаване. Показано е сходство по отношение на PD резултат при лечението с удължено освобождаване.

Моделирането и симулацията оценяват влиянието на разликите във формата на фармакокинетичния профил между лекарствените форми с удължено и незабавно освобождаване върху ефикасността, представена като скор по SKAMP в таргетната популация от деца с разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност. Резултатите от анализа

подкрепят заявената клинична не по-малка ефикасност в рамките на 12 часа след дозата за предложените лекарствени форми с удължено освобождаване в сравнение с лекарствените форми с незабавно освобождаване.

Клинични проучвания за ефикасност и безопасност

Ефикасността на метилфенидатов хидрохлорид е оценена в многоцентрово, оптимизирано за дозата, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проведено при 90 педиатрични участници в лабораторна класна стая. Допустимите участници са от мъжки или женски пол на възраст от 6 до 12 години, с диагноза комбиниран разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност или такъв с дефицит на вниманието и необходимост от фармакологично лечение за тяхното състояние. Диагнозата е направена с помощта на Графика за афективни разстройства и шизофрения (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, K-SADS), на Глобалното клиничното впечатление за тежест (Clinical Global Impression of Severity, CGI-S; скор ≥ 3) и на Скалата за оценка на дефицита на вниманието и хиперактивността (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS; ≥ 90 -ти перцентил по подskalата за хиперактивност-импулсивност, подskalата за невнимание или общ резултат). Проучването започва с 6-седмичен отворен период на оптимизиране на дозата с начална доза метилфенидатов хидрохлорид 20 mg. Пациентите са инструктирани да дъвчат всяка таблетка веднъж дневно сутрин. Дозата може да се титрира всяка седмица на стъпки по 10 до 20 mg до достигане на оптималната доза или до максимална доза 60 mg на ден. След това осемдесет и шест (86) от 90-те включени участници влизат в 1-седмичен рандомизиран, двойносляпо, паралелно групов период на лечение с индивидуално оптимизираната доза метилфенидатов хидрохлорид или плацебо. В края на периода на двойносляпото лечение, оценителите в лабораторните класни стаи и учителите са оценили вниманието и поведението на участниците през целия ден, използвайки скалата за оценка на Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn и Pelham (SKAMP). Комбинираният скор по SKAMP, измерен на 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 и 13 часа след дозата по време на деня в лабораторната класна стая в края на двойносляпия период на лечение, е използван за оценка на първичните и на ключовите вторични параметри за ефикасност. Първичната крайна точка за ефикасност е средната стойност на ефектите от лечението през всички времеви точки, както е посочено по-горе, по време на деня в класната стая. Ключовите вторични параметри за ефикасност са началото и продължителността на клиничния ефект.

Оценени са общо 85 участници на средна (стандартно отклонение, SD) възраст от 9,6 (1,69) години, както от мъжки, така и от женски пол, такива които са или не са от испански/латиноамерикански произход, 27,1% имат тип разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност с дефицит на вниманието и 72,9% са с комбиниран тип разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност, всички от които имат ADHD-RS при ≥ 90 -ия перцентил на изходно ниво. Като цяло, 39 (43,3%) участници са приемали преди това лекарства. Най-често приеманите преди това лекарства са симпатикомиметици с централно действие (37,8%). Метилфенидатов хидрохлорид има статистически значимо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка. Метилфенидатов хидрохлорид също показва подобрение спрямо плацебо на 0,75, 2, 4 и 8 часа след прилагането. Установено е, че началото на ефекта на метилфенидатов хидрохлорид е 2 часа след дозата и ефикасността се поддържа до 8-часовата времева точка. Скорове по подskalата на SKAMP са паралелни на комбинирания скор по SKAMP. Основните резултати за първичните и ключовите вторични променливи за ефикасност, получени от проучването, са представени в таблицата по-долу (Таблица 2).

Таблица 2. Резултати за първичните и ключовите вторични променливи за ефикасността

Крайни точки за ефикасност	Плацебо	Метилфенидатов хидрохлорид	Разлика в лечението
Първична крайна точка: Комбинираните скорове по SKAMP след доза при посещение 9			
Средно за всички времеви точки след дозата	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), $p < 0,001$

n LS			
средна стойност (SE)			
Ключови вторични крайни точки:			
Комбинирани скорове по SKAMP след доза при посещение 9			
0.75 часа след дозата	18,3 (1,60)	10,2 (1,62)	-8,2 (2,28), p < 0,001
2 часа след дозата	20,3 (1,60)	7,5 (1,62)	-12,8 (2,28), p < 0,001
4 часа след дозата	19,9 (1,60)	7,6 (1,62)	-12,3 (2,28), p < 0,001
8 часа след дозата	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-7,8 (2,28), p < 0,001
10 часа след дозата	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	-3,4 (2,28), p = 0,133
12 часа след дозата	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-2,9 (2,28), p = 0,206
13 часа след дозата	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-1,6 (2,28), p = 0,496
Скорове по PERMP след доза при посещение 9			
Средно за всички времеви точки след дозата	43 103,5 (7,20)	42 128,0 (7,30)	24,5 (10,25), p = 0,017
n LS			
средна стойност (SE)			

LS: най-малки квадрати; PERMP: постоянна мярка за ефективност на продукта (Permanent Product Measure of Performance); SE: стандартна грешка; SKAMP: скала за оценка по Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn и Pelham.

И двата скор за Глобално клинично впечатление–тежест (Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S) и Глобално клинично впечатление-подобрене (Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-I) са се подобрили по време на отворения период на оптимизиране на дозата. В края на отворената фаза, всички участници се считат, че или доста са се подобрили, или много са се подобрили по отношение на CGI-I. Наблюдавани са също така подобрения по скалата за оценка на ADHD (RS) по време на отворения период на оптимизиране на дозата и повечето участници се считат за отговорили по ADHD-RS. Всички изчерпателни психопатологични скали за оценка (Comprehensive Psychopathological Rating Scales, CPRS) показват намаление на скор между изходното ниво и посещение 8.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Активното вещество метилфенидатов хидрохлорид се абсорбира бързо и почти напълно от таблетките с незабавно освобождаване. Благодарение на екстензивния метаболизъм при първо преминаване, абсолютната бионаличност е $22 \pm 8\%$ за d-енантиомера и $5 \pm 3\%$ за l-енантиомера. Пикови плазмени концентрации ($C_{\max}$), които са приблизително 11 ng/ml, се достигат средно 1-2 часа след прилагане на 0,30 mg/kg. Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и $C_{\max}$ са пропорционални на дозата.

След единична перорална доза от 40 mg метилфенидатов хидрохлорид на гладно, метилфенидат достига максимална плазмена концентрация ($C_{\max}$) при медиана на времето 5 часа след приема на дозата. $C_{\max}$ и експозицията (площ под кривата плазмена концентрация/време, AUC) на метилфенидат са съответно приблизително 12 ng/ml и 112 ng×h/ml.

След единична перорална доза 40 mg, приета след храна, метилфенидатов хидрохлорид показва съответно стойности на $C_{\max}$ и AUC приблизително 15 ng/ml и 133 ng×h/ml. Както AUC, така и $C_{\max}$ също са пропорционални на дозата в дозовия диапазон 20–40 mg след единична доза таблетки за дъвчене с удължено освобождаване при здрави участници, приети след храна.

Съществува значителна интер- и интраиндивидуална вариабилност в плазмената концентрация.

Ефект на храната

Храната с високо съдържание на мазнини няма ефект върху времето за достигане на пикова концентрация и повишава $C_{\max}$ и системната експозиция ($AUC_{0-\infty}$) на метилфенидат с около 20% и 4%, съответно, след приложение на единична доза 40 mg метилфенидатов хидрохлорид.

Разпределение

В кръвта метилфенидат и неговите метаболити се разпределят между плазмата (57%) и еритроцитите (43%). Свързването на метилфенидат и неговите метаболити с плазмените протеини е ниско 10–33 %. Обемът на разпределение е $2,65 \pm 1,11$ l/kg за d-метилфенидат и $1,80 \pm 0,91$ l/kg за l- метилфенидат.

Биотрансформация

Метилфенидат се метаболизира бързо и почти напълно от карбоксилестеразата CES1A1. Основно се разгражда до риталинова киселина. Пиковите плазмени нива на риталинова киселина се достигат приблизително 2 часа след прилагане на лекарствена формата с незабавно освобождаване и са 30 до 50 пъти по-високи от тези на метилфенидат. Полуживотът на риталинова киселина е приблизително два пъти по-дълъг от този на метилфенидат, а системният клирънс е $0,17$ l/h/kg. Това позволява кумулиране при пациенти с бъбречна недостатъчност. Тъй като риталиновата киселина има малка или няма никаква фармакодинамична активност, това играе второстепенна терапевтична роля. Установими са само малки количества хидроксилирани метаболити (напр. хидроксиметилфенидат и хидроксириталинова киселина).

Терапевтичната активност изглежда е ограничена главно до метилфенидат.

Елиминиране

Плазмените концентрации на метилфенидат намаляват еднофазно след перорално приложение на метилфенидатов хидрохлорид. Средният плазмен елиминационен полуживот в терминална фаза на метилфенидат е около 5 часа при здрави доброволци след еднократно приложение на доза 40 mg. Само малко количество ($< 1\%$) непроменен метилфенидат се отделя в урината. По-голямата част от дозата се екскретира в урината като риталинова киселина (60–86 %), вероятно независимо от pH.

Изглежда, че няма разлики във фармакокинетиката на метилфенидат при деца с хиперкинетични разстройства на поведението/ разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност и здрави възрастни участници. Данните за елиминиране при пациенти с нормална бъбречна функция предполагат, че бъбречното елиминиране на неметаболизиран метилфенидат почти не се повлиява от нарушена бъбречна функция. Бъбречната екскреция на главния метаболит, риталинова киселина, може да бъде намалена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

При проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки по време на целия им живот, увеличен брой злокачествени чернодробни тумори са отбелязани само при мъжките мишки. Значението на тази находка за хората е неизвестно.

Метилфенидат не повлиява репродуктивната способност или фертилитета при дози, които са малък брой пъти над клиничната доза.

Бременност-ембрионално/фетално развитие

Метилфенидат не се счита за тератогенен при плъхове и зайци. Фетална токсичност (т.е. пълна загуба на котило) и токсичност за майката е отбелязана при плъхове при токсични за майката дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев полистиренсулфонат
Повидон (Е 1201)
Триацетин (Е 1518)
Поливинил ацетат
Натриев лаурилсулфат
Манитол (Е 421)
Ксантанова гума (Е 415)
Кросповидон (Е 1202)
Микрокристална целулоза (Е 460)
Гума гуар (Е 412)
Аспартам (Е 951)
Лимонена киселина
Аромат на череша
Талк (Е 553b)
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Магнезиев стеарат
Поли(винилов алкохол)
Макрогол
Полисорбат 80 (Е 433)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Вид опаковка: 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване, в бутилка от HDPE, 60 ml, с включен контейнер, съдържащ 2 g сушител, със защитна от деца капачка (PP).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешение:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Германия

Печатаната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (PSUR)

Изискванията за подаване на PSUR за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтни дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва необходимите дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване
метилфенидатов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка за дъвчене с удължено освобождаване съдържа 20 mg метилфенидатов
хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам (Е 951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tuzulby 20 mg (само за вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]
SN: {номер} [сериен номер]
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване
метилфенидат хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка за дъвчене с удължено освобождаване съдържа 30 mg метилфенидат
хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам (E 951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tuzulby 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА
ОПАКОВКА**

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ/БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване
метилфенидат хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка за дъвчене с удължено освобождаване съдържа 40 mg метилфенидат
хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам (Е 951). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прочетете листовката преди употреба
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (EXP)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Барселона
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване)

13. НОМЕР НА ПАРТИДАТА

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tuzulby 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване

метилфенидатов хидрохлорид (methylphenidate hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

- Последният точка е специално предназначена да се прочете от дете или от млад човек.
1. Какво представлява Tuzulby и за какво се използва
 2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди Вие или Вашето дете да приема Tuzulby
 3. Как да приемате Tuzulby
 4. Възможни нежелани реакции
 5. Как да съхранявате Tuzulby
 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tuzulby и за какво се използва

Tuzulby съдържа активното вещество метилфенидатов хидрохлорид. Той принадлежи към група лекарства, които влияят на мозъчната дейност.

Tuzulby е предназначен за лечение на деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с диагностициран синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност (СДВХ). Използва се в комбинация с цялостни програми за лечение (като психологическа, образователна и социална терапия), когато сами по себе си такива програми не са достатъчни за контролиране на симптомите на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност. Диагнозата трябва да се постави съгласно критериите на Наръчника за психични разстройства и трябва да се основава на пълна анамнеза и оценка на състоянието на детето/юношата. Лечението с Tuzulby не е показано при всички деца със синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност и решението за употреба на лекарството трябва да се основава на тежестта и постоянството на симптомите, като се вземат предвид възрастта на детето/юношата.

Tuzulby действа, като подобрява функционирането на определени части на мозъка. Макар че не е съвсем ясно как действа активното вещество на Tuzulby, смята се, че то повишава нивата на допамин, хормон, който регулира настроението и вниманието. Това се постига чрез блокиране на протеините в мозъка, които реабсорбират т.е. връщат обратно допамина в нервите. Това спомага за подобряване на вниманието и концентрацията и може да помогне за контролиране на импулсивното поведение.

2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди Вие или Вашето дете да приема Tuzulby

Не приемайте Tuzulby, ако Вие или Вашето дете

- сте алергични към метилфенидат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате свръхактивна щитовидна жлеза (хипертиреозидизъм) или необичайно високи нива на тиреоидни хормони в кръвта (тиреотоксикоза)
- в момента приемате инхибитори на моноаминооксидазата (МАО) (лекарство за депресия) или сте приемали такива през последните 14 дни – вижте „Други лекарства и Tuzulby“
- имате глаукома (повишено налягане в окото)
- имате феохромоцитом (тумор на надбъбречната жлеза)
- имате много високо кръвно налягане или артериална оклузивна болест (стесняване на кръвоносните съдове)
- имате сърдечни проблеми (като инфаркт, сериозно нарушен или неравномерен сърдечен ритъм (аритмия) или нарушения, свързани с йонните канали, които контролират електрическата активност (каналопатии), болка и неприятното усещане в гръдния кош (ангина пекторис), сърдечна недостатъчност, сърдечно заболяване, увреждане на сърдечния мускул [кардиомиопатия])
- сте имали проблем с кръвоносните съдове в мозъка (като инсулт, аневризма [подуване и отслабване на част от кръвоносен съд], стеснени или запушени кръвоносни съдове, или васкулит [възпаление на кръвоносните съдове])
- имате или сте имали проблеми с психичното здраве като:
 - тежка депресия, мисли за самоубийство
 - хранително разстройство, като анорексия нервоза или друго анорексично разстройство
 - психоза (тежко психично разстройство, при което човек губи способността да разпознава реалността или да общува с другите), психопатично или гранично разстройство на личността
 - тежко разстройство на настроението, мания
 - недостатъчно контролирано настоящо или диагностицирано по-рано тежко и епизодично биполарно разстройство.

Не приемайте метилфенидат, ако някое от горните се отнася за Вас или Вашето дете. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете метилфенидат.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Tuzulby при:

- Дългосрочна употреба при деца и юноши: преценка на дългосрочната полза от употребата на лекарството за оценка на състоянието на пациента.
- Сърдечносъдови заболявания: заболявания, засягащи сърцето и кръвообращението, включително фамилна анамнеза за внезапна или необяснима смърт, или сериозни проблеми със сърдечния ритъм. Вашият лекар ще направи внимателна оценка, преди да започнете лечение с Tuzulby, включително тестове и преглед на медицинската Ви анамнеза и тази на семейството Ви, за да провери за сърдечно заболяване или сериозни проблеми със сърдечния ритъм. Вашият лекар също ще проверява редовно кръвното Ви налягане и пулса Ви по време на лечението, особено при коригиране на дозата и поне веднъж на всеки 6 месеца.
- Има съобщения за внезапна смърт при деца, приемащи стимуланти в нормални дози, особено такива със сериозни сърдечни проблеми или структурни аномалии на сърцето. Стимулиращите лекарства не се препоръчват при деца или тийнейджъри с известни сериозни сърдечни заболявания, тъй като те могат да увеличат риска от внезапна смърт.
- Ако развиете симптоми на сърдечно заболяване по време на лечението с Tuzulby, като сърцебиене, болка в гърдите по време на физическа активност, припадък или задух, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Мозъчносъдовите нарушения; неврологичните признаци и симптоми трябва да бъдат оценени след започване на лечението с метилфенидат.

- Психични разстройства; те трябва да се наблюдават при всяко коригиране на дозата.
- Влошаване на психотични или манийни симптоми.
- Поява на нови психотични или манийни симптоми.
- Агресивно или враждебно поведение.
- Склонност към самоубийство.
- Тикове.
- Безпокойство, възбуда или напрежение.
- Форма на биполарно разстройство.
- Ефекти върху растежа.
- Гърчове.
- Злоупотреба, неправилна употреба и неспазване на лечението.
- Абстиненция.

По време на лечението децата от мъжки пол и юношите могат неочаквано да получат продължителни ерекции. Това може да е болезнено и може да се случи по всяко време. Важно е незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако ерекцията Ви продължи повече от 2 часа, особено ако това е болезнено.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, преди да започнете лечението. Това е така, защото метилфенидат може да влоши тези проблеми. Вашият лекар ще иска да проследи как Ви влияе лекарството. Ако Tuzulbu не се използва правилно, това може да причини необичайно поведение. Това може също да означава, че започвате да ставате зависими от лекарството. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някога сте злоупотребявали или сте имали зависимост от алкохол, лекарства с рецепта или наркотици, които се разпространяват на улицата.

Въпроси, които Вашият лекар ще изясни преди да започнете да приемате метилфенидат
Тези въпроси трябва да се изяснят, за да се прецени дали метилфенидат е правилното лекарство за Вас. Вашият лекар ще Ви разпита за:

- другите лекарства, които приемате
- дали има фамилна анамнеза за внезапна необяснима смърт
- всякакви други медицински проблеми (като сърдечни проблеми), които Вие или Вашето семейство може да имате
- това как се чувствате, като например дали имате повишено или понижено настроение, дали имате странни мисли и дали сте имали някое от тези чувства в миналото
- дали има фамилна анамнеза за тикове (трудни за контролиране, повтарящи се потрепвания, на която и да е част от тялото или повтарящи се звуци и думи)
- всякакви проблеми с психичното здраве или поведение, които Вие или други членове на семейството някога са имали. Вашият лекар ще обсъди дали сте изложени на риск от колебания в настроението (от манийно състояние до депресия, наречена „биполарно разстройство“). Лекарят ще прегледа анамнезата, свързана с Вашето психично здраве и дали някой от семейството Ви има анамнеза за самоубийство, биполарно разстройство или депресия.

Важно е да предоставите колкото можете повече информация. Това ще помогне на Вашия лекар да прецени дали метилфенидат е правилното лекарство за Вас. Вашият лекар може да прецени, че са необходими други медицински изследвания, преди да започнете да приемате това лекарство.

Употреба при възрастни и пациенти в старческа възраст

Метилфенидат не е показан за употреба при възрастни с синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност.

Метилфенидатът не трябва да се използва при пациенти в старческа възраст.

Безопасността и ефикасността не са установени в тези възрастови групи.

Приложение при деца под 6 годишна възраст

Метилфенидат не трябва да се използва при деца на възраст под 6 години. Безопасността и ефикасността не са установени в тези възрастови групи.

Други лекарства и Tuzulby

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Употребата на метилфенидат може да повлияе на действието на други лекарства или може да причини появата на нежелани реакции, когато се използва в комбинация с определени лекарства. Затова, ако приемате други лекарства, може да се наложи дозата на метилфенидат да се промени на или той да се спре напълно. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете метилфенидат:

- лекарства за депресия
- лекарства за тежки психични проблеми (напр. за лечение на шизофрения)
- лекарства за епилепсия
- лекарства, използвани за намаляване или повишаване на кръвното налягане
- някои лекарства за кашлица и настинка, които съдържат лекарства, които могат да повлияят на кръвното налягане. Важно е да се консултирате с Вашия фармацевт, когато купувате някой от тези продукти
- лекарства, които разреждат кръвта, за да предотвратят образуването на кръвни съсиреци
- алкохол
- лекарства, действащи като централен алфа-2 агонист (напр. клонидин)

Ако се съмнявате дали лекарствата, които приемате, са включени в списъка по-горе, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете метилфенидат.

Предстои Ви операция

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Ви предстои операция. Не трябва да приемате метилфенидат в деня на операцията, ако ще се използват халогенни анестетици (вид анестетик). Това е така, защото има вероятност от внезапно повишаване на кръвното налягане и пулса по време на операцията.

Тестване за наркотици

Това лекарство може да даде положителен резултат при тестване за употреба на наркотици. Това включва тестове, използвани в спорта.

Прием на Tuzulby с храна, напитки и алкохол

Не пийте алкохол, докато приемате това лекарство. Алкохолът може да влоши нежеланите реакции от това лекарство.

Бременност, кърмене

Метилфенидат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако Вашият лекар прецени, че ползите от приема на това лекарство надвишават рисковете за все още нероденото бебе.

Не кърмете, докато приемате Tuzulby, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал да го направите.

Ако кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране или работа с машини

Може да се почувствате замаяни, да имате проблеми с фокусирането или да имате замъглено зрение, когато приемате метилфенидат. Ако това се случи, може да е опасно да правите неща като шофиране, работа с машини, каране на велосипед или яздене на кон, или катерене по дървета.

Този лекарствен продукт съдържа аспартам

Всяка 20 mg таблетка за дъвчене съдържа 6,1 mg аспартам (E 951).

Всяка 30 mg таблетка за дъвчене съдържа 9,15 mg аспартам (E 951).

Всяка 40 mg таблетка за дъвчене с удължено освобождаване съдържа 12,2 mg аспартам (E 951).

Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

Този лекарствен продукт съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всяка таблетка за дъвчене с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Tuzulby

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението трябва да бъде под наблюдението на специалист по детски поведенчески разстройства.

- Нормално е Вашият лекар да започне лечението с ниска доза (20 mg) и ще я увеличи постепенно, ако е необходимо. Максималната дневна доза е 60 mg.
- Ако вече приемате метилфенидат с незабавно освобождаване, Вашият лекар може вместо това да Ви предпише еквивалентна доза Tuzulby (метилфенидат с удължено освобождаване).
- Приемайте Tuzulby веднъж дневно. Tuzulby може да се приема със или без храна. Tuzulby е таблетка за дъвчене с удължено освобождаване. Това означава, че след приема на таблетката, лекарството се освобождава в организма Ви през целия ден.
- Таблетките трябва да се дъвчат.
- Приемането на метилфенидат с храна може да помогне за предотвратяване на стомашни болки, гадене или повръщане.
- Tuzulby 20 mg и 30 mg таблетки за дъвчене имат делителна черта (разделя таблетката на две) и те могат да се разчупят. Tuzulby 20 mg и 30 mg могат да се разделят на равни дози.

Не поглъщайте контейнера със сушителя, поставен в бутилката.

Продължително лечение

Ако приемате Tuzulby в продължение на повече от една година, Вашият лекар трябва да Ви спре лечението за кратко време, за да провери дали лекарството все още Ви е необходимо. Това може да се планира по време на училищна ваканция. Подобренията, наблюдавани при приема на лекарството, могат да се запазят, след като лекарството бъде спряно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tuzulby

Приемането на твърде много Tuzulby може да доведе до сериозни нежелани реакции, засягащи нервната система. Ако сте приели твърде много от лекарството, незабавно се консултирайте с лекар или повикайте линейка. Кажете им какво количество от лекарството сте приели.

Признаците на предозиране могат да включват: повръщане, чувство на възбуда, треперене, силно изразени неконтролирани движения, потрепване на мускулите, припадъци (може да бъдат последвани от кома), чувство на голямо щастие, обърканост, виждане, усещане или чуване на неща, които не са реални (халюцинации), изпотяване, зачервяване, главоболие, висока температура, промени в пулса (бавен, ускорен или неравномерен), високо кръвно налягане, разширени зеници, сухота в носа и устата, мускулни спазми, треска, червено-кафяв цвят на урината, които могат да бъдат възможни признаци на необичайно разграждане на мускулите (рабдомиолиза). Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Tuzulby

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали доза, изчакайте, докато дойде време за следващата доза.

Ако сте спрели приема на Tuzulby

Ако внезапно спрете приема на това лекарство, симптомите на разстройство на дефицит на вниманието и хиперактивност може да се появят отново или да се появят нежелани ефекти като депресия. Вашият лекар може да реши постепенно да намали количеството лекарство, което приемате всеки ден, преди да го спре напълно. Говорете с Вашия лекар преди да спрете Tuzulby.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще обсъди с Вас за тези нежелани реакции.

Някои нежелани реакции може да са сериозни. Ако получите някоя от нежеланите реакции по-долу, незабавно посетете лекар:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- неравномерен пулс (сърцебиене, учестен пулс, аритмия)
- промени в настроението или колебания на настроението, или промени на личността

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- мислите или чувствате, че искате да се самоубиете (склонност към самоубийство)
- самоубийство
- усещане или чуване на неща, които не са реални, това са признаци на психоза
- неконтролирана реч и движения на тялото (болест на Турет), емоционална бедност (липса на емоционални реакции и връзки, както и неспособност за съчувствие)
- признаци на алергия като обрив, сърбеж или изригвания по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, уртикария, сърбеж

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- чувство на необичайна възбуда, свръхактивност и липса на задръжки (мания)

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- сърдечен удар, инфаркт на миокарда
- припадъци (гърчове, конвулсии, епилепсия)
- лющене на кожата или лилаво-червени петна, еритема мултиформе
- мускулни спазми, които не можете да контролирате, засягащи очите, главата, шията, тялото и нервната система, поради временна липса на кръвоснабдяване на мозъка
- парализа или проблеми с движението и зрението, затруднения в говора; това може да са признаци на проблеми с кръвоносните съдове в мозъка
- намаляване на броя на кръвните клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), което може да Ви направи по-склонни към инфекции и по-лесно да кървите, както и да получавате по-лесно синини; намаляване на броя на белите кръвни клетки.
- внезапно повишаване на телесната температура, много високо кръвно налягане и тежки гърчове („невролептичен малигнен синдром“). Не е сигурно, дали тази нежелана реакция е причинена от метилфенидат или от други лекарства, които могат да се приемат в комбинация с метилфенидат

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- нежелани мисли, които се повтарят
- необясними припадъци, болка в областта на гръдния кош, задух; това може да са признаци на сърдечни проблеми

- невъзможност за контролиране на отделянето на урина (инконтиненция).
- спазъм на челюстните мускули, което затруднява отварянето на устата (тризмус)
- заекване

Ако получите някоя от горните нежелани реакции, незабавно посетете лекар.

Другите нежелани реакции са описани по-долу, ако станат сериозни, моля кажете на Вашия лекар или фармацевт:

Много чести (засягат повече от 1 на 10 души)

- намален апетит
- главоболие
- нервност
- неспособност да спите (безсъние)
- гадене
- сухота в устата

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в ставите (артралгия)
 - висока температура (треска)
 - необичаен косопад или изтъняване на косата
 - чувство на необичайна сънливост или замаяност
 - загуба на апетит (анорексия)
 - пристъпи на паника
 - намалено сексуално желание
 - зъбобол
 - прекомерно скърцане със зъби (бруксизъм)
 - назофарингит
 - сърбеж, обрив или надигнати червени сърбящи обриви (уртикария)
 - прекомерно изпотяване
 - кашлица, възпалено гърло или дразнене на носа и гърлото, задух или болка в гръдния кош
 - промени в кръвното налягане (обикновено високо кръвно налягане, ускорен сърдечен ритъм (тахикардия), студени ръце и крака
 - тресене или треперене, чувство за замаяност, неконтролирани движения, необичайна активност
 - чувство на агресивност, възбуда, тревожност, депресия, раздразнителност и необичайно поведение, проблеми със съня, умора
 - стомашна болка, диария, гадене, стомашен дискомфорт и повръщане
- Те обикновено се появяват в началото на лечението и могат да намалеят при прием на лекарството с храна.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- запек
- дискомфорт в гръдния кош
- кръв в урината (хематурия)
- двойно зрение или замъглено зрение (диплопия)
- мускулна болка, мускулни потрепвания, мускулно напрежение
- повишаване на стойностите на чернодробните функционални показатели при изследвания (наблюдавани при кръвен тест)
- гняв, чувство на безпокойство или плач, преувеличено възприятие на обкръжаващата среда, напрежение
- седация, намален апетит
- ексфолиативни състояния
- сърдечен шум

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- промени в сексуалното влечение

- чувство на дезориентация
- разширени зеници, проблеми със зрението
- стенокардия (ангина пекторис)
- подуване на гърдите при мъжете (гинекомастия).
- зачервяване на кожата, червен надигнат кожен обрив.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- инфаркт
- внезапна смърт
- мускулни крампи
- малки червени петна по кожата
- възпаление или запушване на артериите в мозъка
- нарушена чернодробна функция, включително чернодробна недостатъчност и кома
- промени в резултатите от изследванията – включително на чернодробната функция и при кръвни изследвания
- опит за самоубийство, необичаен начин на мислене, липса на чувства или емоции, правене на неща отново и отново, обсебеност от едно конкретно нещо
- усещане за изтръпване на пръстите на ръцете и краката, изтръпване и промяна на цвета (от бяло към синьо, след това червено), когато е студено („синдром на Рейно“).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- мигрена
- много висока температура
- бавен пулс, бърз пулс или допълнителни сърдечни удари
- „голям“ припадък (гърч, обхващащ цялото тяло със загуба на съзнание), мигрена
- вярване в неща, които не са истина, объркване, налудни мисли
- силна болка в стомаха, често с гадене и повръщане
- проблеми с кръвоносните съдове на мозъка (инсулт, церебрален артериит или церебрална оклузия)
- еректилна дисфункция, продължителни ерекции, които понякога са болезнени, или по-чести ерекции
- отклонение от нормата в броя на кръвните клетки (увеличени или намалени)
- твърде безконтролно говорене
- панцитопения.

Ефекти върху растежа

Когато метилфенидат се използва повече от една година, това може да стане причина за забавяне на растежа при някои деца и юноши. Това засяга по-малко от 1 на 10 деца.

- Може да няма наддаване на тегло или растеж на височина.
- Вашият лекар ще следи внимателно ръста и теглото Ви, както и колко добре се храните.
- Ако не растете според очакванията, лечението с метилфенидат може да бъде спряно за кратко време.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tuzulby

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tuzulby

- Активното вещество е метилфенидатов хидрохлорид.

Всяка 20 mg таблетка за дъвчене съдържа 20 mg метилфенидатов хидрохлорид.

Всяка 30 mg таблетка за дъвчене съдържа 30 mg метилфенидатов хидрохлорид.

Всяка 40 mg таблетка за дъвчене съдържа 40 mg метилфенидатов хидрохлорид.

- Другите помощни вещества са: натриев полистиренсулфонат; повидон (E 1201); триацетин (E 1518), поливинил ацетат; натриев лаурилсулфат; манитол (E 421); ксантанова гума (E 415); кросповидон (E 1202); микрокристална целулоза (E 460); гума гуар (E 412); аспартам (E 951); лимонена киселина; аромат на череша; талк (E 553b); силициев диоксид, колоиден хидратиран; магнезиев стеарат; поли(винилов алкохол); макрогол; полисорбат 80 (E 433).

Как изглежда Tuzulby и какво съдържа опаковката

Tuzulby 20 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки, с размер 6,8 x 14,7 mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „N2“ „N2“ от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката за дъвчене може да бъде разделена на равни дози.

Tuzulby 30 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки с размер 7,7 x 16,8 mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „N3“ „N3“ от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката за дъвчене може да бъде разделена на равни дози.

Tuzulby 40 mg таблетки за дъвчене с удължено освобождаване са филмирани, на петна, почти бели таблетки с размер 8,5 x 18,5mm с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „NP14“ от едната страна и гладки от другата страна.

Tuzulby се предлага в бутилка, съдържаща 30 таблетки за дъвчене с удължено освобождаване, с включен контейнер, съдържащ 2 g сушител, със защитна от деца капачка.

Притежател на разрешението за употреба

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания
Тел: +34 93 602 24 21
Имейл: medinfo@neuraxpharm.com

Производител

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Барселона
Испания

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld
Германия

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Франция
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Чешка република

Neuraxpharm Bohemia s.r.o
Tel:+420 495 736 145

Дания

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf:+46 (0)8 30 91 41
(Швеция)

Германия

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Тел: +49 2173 1060 0

Естония

Neruaxpharm Pharmaceuticals, SL
Тел: +34 93 602 24 21

Гърция

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Τηλ: +34 93 602 24 21

Испания

Neuraxpharm Испания, SLU
Тел: +34 93 602 24 21

Франция

Neuraxpharm Франция
тел.: +33 1.53.62.42.90

Хърватия

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Ирландия

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Тел: +353 1 428 7777

Литва

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел: +34 93 602 24 21

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm Франция
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Унгария

Neuraxpharm Bohemia s.r.o
тел.: +36 (30) 542 2071

Малта

Neruaxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel.:+34 93 602 24 21

Холандия

Neuraxpharm Холандия B.V.
тел.: +31 70 208 5211

Норвегия

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Швеция)

Австрия

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+43 2236 389836

Полша

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
тел.: +48 783 423 453

Португалия

Neuraxpharm Португалия, Unipessoal Lda
Тел: +351 910 259 536

Румъния

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Словения

Neruaxpharm Pharmaceuticals, SL
Тел: +34 93 602 24 21

Исландия

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Италия

Neuraxpharm Италия S.p.A.
Тел: +39 0736 980619

Кипър

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Τηλ: +34 93 602 24 21

Латвия

Laboratorios Lesvi, SL
Тел: +34 93 602 24 21

Република Словения

Neuraxpharm Bohemia s.r.o
Тел: +421 255 425 562

Suomi/Финландия

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Швеция

Neuraxpharm Sweden AB
Тел: +46 (0)8 30 91 41

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<https://www.ema.europa.eu>.