

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tuzulby 20 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním
Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním
Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tuzulby 20 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje 20 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 17,30 mg methylfenidátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,1 mg aspartamu (E 951).

Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje 30 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 25,95 mg methylfenidátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 9,15 mg aspartamu (E 951).

Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje 40 mg methylfenidát-hydrochloridu, což odpovídá 34,59 mg methylfenidátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 12,2 mg aspartamu (E 951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta s prodlouženým uvolňováním.

Tuzulby 20 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, $6,8 \times 14,7$ mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „N2“ „N2“ na jedné straně a půlené na druhé straně. Žvýkáci tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, $7,7 \times 16,8$ mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „N3“ „N3“ na jedné straně a půlené na druhé straně. Žvýkáci tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, $8,5 \times 18,5$ mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „NP14“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tuzulby je indikován jako součást komplexního léčebného programu pro poruchu pozornosti / hyperaktivitu (ADHD) u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let, kdy se samotná nápravná opatření ukáží jako nedostatečná.

Léčba musí být pod dohledem specialisty na dětské poruchy chování. Diagnóza by měla být stanovena podle kritérií Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) nebo pokynů v Mezinárodní klasifikaci nemocí, desátá revize (ICD-10) a měla by být založena na kompletní anamnéze a hodnocení pacienta. Diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více příznaků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem odborníka na poruchy chování dětí a/nebo dospívajících.

Dávkování

Tuzulby žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním se skládají ze složky s okamžitým uvolňováním (30 % dávky, která zajišťuje rychlý nástup účinku) a složky s prodlouženým uvolňováním (70 % dávky, která je určena k udržení terapeutických plazmatických hladin po delší dobu). Tento léčivý přípravek je navržen tak, aby poskytoval terapeutické plazmatické hladiny po dobu přibližně 8 hodin po podání (viz také bod 5.2).

Titrace dávky

Na začátku léčby methylfenidátem je nutná pečlivá titrace dávky. Titrace dávky má být zahájena nejnižší možnou dávkou.

Mohou být dostupné jiné léčivé přípravky obsahující methylfenidát v různých silách. Přechod z léčivých přípravků obsahujících methylfenidát s okamžitým uvolňováním na žvýkáci tablety Tuzulby s prodlouženým uvolňováním podávané v jedné dávce poskytuje srovnatelnou celkovou expozici methylfenidátu ve srovnání se stejnou celkovou dávkou přípravku s okamžitým uvolňováním podávanou dvakrát denně.

Doporučená dávka přípravku Tuzulby by se měla rovnat celkové denní dávce lékové formy methylfenidátu s okamžitým uvolňováním nepřesahující celkovou dávku 60 mg. Příklady jsou uvedeny v tabulce níže.

Dávka methylfenidátu s okamžitým uvolňováním	Dávka Tuzulby
10 mg methylfenidátu dvakrát denně	20 mg jednou denně
15 mg methylfenidátu dvakrát denně	30 mg jednou denně
20 mg methylfenidátu dvakrát denně	40 mg jednou denně
30 mg methylfenidátu dvakrát denně	60 mg jednou denně

Léčba hyperkinetických poruch/ADHD u dětí a dospívajících (od 6 let do dosažení 18 let)

U pacientů ve věku od 6 let do dosažení 18 let je doporučena počáteční dávka 20 mg podávaná perorálně jednou denně ráno. Dávka může být titrována nahoru nebo dolů týdně v přírůstcích 10 mg, 15 mg nebo 20 mg. Dávky 10 mg a 15 mg lze každé dosáhnout rozlomením funkčně rýhovaných 20mg a 30mg tablet na polovinu. Dávka by měla být individualizována podle potřeb léčby a reakcí pacienta.

Maximální denní dávka methylfenidátu pro léčbu dětí a dospívajících (od 6 let do dosažení 18 let) s ADHD je 60 mg.

Dlouhodobé (více než 12 měsíců) užívání u dětí a dospívajících (od 6 let do dosažení 18 let)

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla v kontrolovaných studiích systematicky hodnocena. Léčba methylfenidátem by neměla a nemusí být trvalá. Léčba methylfenidátem je obvykle přerušena během puberty nebo po ní. Lékař, který se rozhodne používat

metylfenidát po delší dobu (více než 12 měsíců) u dětí a dospívajících (od 6 let do dosažení 18 let) s ADHD, by měl pravidelně přehodnocovat dlouhodobou užitečnost léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta se zkušebními obdobími bez medikace, aby mohl posoudit pacientovo fungování bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl metylfenidát vysazen alespoň jednou ročně, aby se zhodnotil stav dítěte (nejlépe během školních prázdnin). Zlepšení může být trvalé, když je léčivý přípravek dočasně nebo trvale vysazen.

Snížení dávky a vysazení

Léčba musí být ukončena, pokud se příznaky nezlepší po vhodné úpravě dávky během jednoho měsíce. Pokud dojde k paradoxnímu zhoršení příznaků nebo jiným závažným nežádoucím reakcím, je třeba snížit dávkování nebo přerušit léčbu.

Zvláštní populace

Dospělí

Methylfenidát není indikován pro použití u dospělých s ADHD. Bezpečnost a účinnost nebyla v této věkové skupině stanovena.

Osoby pokročilejšího věku

Methylfenidát se nemá používat u osob pokročilejšího věku. Bezpečnost a účinnost nebyla v této věkové skupině stanovena.

Porucha funkce jater

Methylfenidát nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů je třeba postupovat opatrně.

Poškození ledvin

Methylfenidát nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů je třeba postupovat opatrně.

Pediatrická populace

Methylfenidát nemá být podáván dětem mladším 6 let. Bezpečnost a účinnost methylfenidátu nebyla v této věkové skupině stanovena.

Způsob podání

Tuzulby je určen k perorálnímu podání.

Tuzulby se má podávat perorálně jednou denně ráno s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tablety Tuzulby se musí žvýkat a nesmí se polykat celé nebo drcené.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Glaukom
- Feochromocytom
- Během léčby inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo během minimálně 14 dnů po vysazení těchto léčivých přípravků z důvodu rizika hypertenzní krize (viz bod 4.5)
- Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza
- Diagnóza nebo anamnéza těžké deprese, mentální anorexie/anorektické poruchy, sebevražedné sklony, psychotické symptomy, těžké poruchy nálady, mánie, schizofrenie, psychopatická/hraniční porucha osobnosti
- Diagnóza nebo anamnéza závažné a epizodické (typ 1) bipolární (afektivní) poruchy (která není dobře kontrolována)

- Preexistující kardiovaskulární poruchy včetně těžké hypertenze, srdečního selhání, arteriálního okluzivního onemocnění, anginy pectoris, hemodynamicky významné vrozené srdeční choroby, kardiomyopatie, infarktu myokardu, potenciálně život ohrožujících arytmií a kanálopatii (poruchy způsobené dysfunkcí iontových kanálů) (viz bod 4.4)
- Preexistující cerebrovaskulární poruchy, cerebrální aneuryzma, vaskulární abnormality včetně vaskulitidy nebo mrtvice nebo známé rizikové faktory cerebrovaskulárních poruch

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rozhodnutí o použití léčivého přípravku musí vycházet z velmi důkladného posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte/dospívajícího pacienta ve vztahu k jeho věku.

Screening před léčbou

Před předepsáním je nutné provést základní zhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta, včetně krevního tlaku a srdeční frekvence. Úplná anamnéza by měla dokumentovat souběžně podávané léčivé přípravky, minulá a současné komorbidní zdravotní a psychiatrické poruchy nebo symptomy, rodinnou anamnézu náhlých srdečních nebo nevysvětlených úmrtí nebo maligní arytmie a přesný záznam výšky a hmotnosti před léčbou do růstového grafu (viz bod 4.3).

Dlouhodobé užívání (více než 12 měsíců) u dětí a dospívajících

Bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání methylfenidátu nebyla systematicky hodnocena v kontrolovaných studiích. Léčba methylfenidátem by neměla a nemusí být trvalá. Léčba methylfenidátem je obvykle přerušena během puberty nebo po ní. Pacienti na dlouhodobé léčbě (tj. déle než 12 měsíců) musí být pečlivě průběžně sledováni podle pokynů v bodech 4.2 a 4.4 z hlediska kardiovaskulárního stavu, růstu, chuti k jídlu, rozvoje *de novo* nebo zhoršení již existujících psychiatrických poruch. Psychiatrické poruchy, které je třeba monitorovat, jsou popsány níže a zahrnují (mimo jiné) motorické nebo hlasové tiky, agresivní nebo nepřátelské chování, agitovanost, úzkost, depresi, psychózu, mánii, bludy, podrážděnost, nedostatek spontánnosti, stažení se a nadměrnou perseveraci.

Lékař, který se rozhodne používat methylfenidát po delší dobu (nad 12 měsíců) u dětí a dospívajících s ADHD, by měl pravidelně přehodnocovat dlouhodobou užitečnost léčivého přípravku pro jednotlivého pacienta se zkušebními obdobími bez medikace, aby mohl posoudit pacientovo fungování bez farmakoterapie. Doporučuje se, aby byl methylfenidát vysazen alespoň jednou ročně, aby se zhodnotil stav dítěte/dospívajícího pacienta (nejlépe v době školních prázdnin). Zlepšení může být trvalé, když je léčivý přípravek buď dočasně nebo trvale vysazen.

Kardiovaskulární stav

Pacienti, u kterých se zvažuje léčba stimulačními léčivými přípravky, by měli mít pečlivou anamnézu (včetně posouzení rodinné anamnézy náhlého srdečního nebo nevysvětlitelného úmrtí nebo maligní arytmie) a fyzické vyšetření k posouzení přítomnosti srdečního onemocnění a měli by podstoupit další specializované kardiologické vyšetření, pokud počáteční nálezy naznačují takovou anamnézu nebo onemocnění. Pacienti, u kterých se během léčby methylfenidátem rozvinou symptomy, jako jsou palpitace, námahová bolest na hrudi, nevysvětlitelná synkopa, dyspnoe nebo jiné symptomy naznačující srdeční onemocnění, by měli podstoupit okamžité vyšetření srdce specialistou.

Analýzy údajů z klinických studií s methylfenidátem u dětí a dospívajících s ADHD ukázaly, že pacienti užívající methylfenidát mohou běžně zaznamenat změny diastolického a systolického krevního tlaku o více než 10 mmHg ve srovnání s kontrolními pacienty. Krátkodobé a dlouhodobé klinické důsledky těchto kardiovaskulárních účinků u dětí a dospívajících nejsou známy, ale v důsledku účinků pozorovaných v údajích z klinických studií nelze vyloučit možnost klinických komplikací. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, jejichž základní zdravotní stav může být ohrožen zvýšením krevního tlaku nebo srdeční frekvence. Stav, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována, viz bod 4.3.

Kardiovaskulární stav by měl být pečlivě sledován. Krevní tlak a puls by měly být zaznamenávány do percentilového grafu při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců;

Náhlá smrt a již existující srdeční strukturální abnormality nebo jiné závažné srdeční poruchy

Náhlá smrt byla hlášena v souvislosti s užíváním stimulancií centrálního nervového systému (CNS) v obvyklých dávkách u dětí a dospívajících, z nichž někteří měli strukturální srdeční abnormality nebo jiné závažné srdeční problémy. Ačkoli některé závažné srdeční problémy samy o sobě mohou nést zvýšené riziko náhlé smrti, stimulační léčivé přípravky se nedoporučují dětem nebo dospívajícím se známými srdečními strukturálními abnormalitami, kardiomyopatií, závažnými abnormalitami srdečního rytmu nebo jinými závažnými srdečními problémy, které je mohou vystavit zvýšené zranitelnosti vůči sympatomimetickým efektům stimulačního léčivého přípravku.

Nesprávné použití a kardiovaskulární příhody

Zneužívání stimulancií CNS může být spojeno s náhlou smrtí a dalšími závažnými kardiovaskulárními nežádoucími reakcemi.

Cerebrovaskulární poruchy

Cerebrovaskulární stavy, u kterých je léčba methylfenidátem kontraindikována, viz bod 4.3. U pacientů s dalšími rizikovými faktory (jako je kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, souběžná medikace zvyšující krevní tlak) by měly být po zahájení léčby methylfenidátem při každé návštěvě vyšetřeny neurologické známky a příznaky.

Cerebrální vaskulitida se zdá být velmi vzácnou idiosynkratickou reakcí na expozici methylfenidátu. Existuje jen málo důkazů, které by naznačovaly, že lze identifikovat pacienty s vyšším rizikem a že počáteční příznaky mohou být prvním indikátorem základního klinického problému. Včasná diagnóza založená na vysokém indexu podezření může umožnit rychlé vysazení methylfenidátu a včasnou léčbu. Diagnózu je proto třeba zvážit u každého pacienta, u kterého se během léčby methylfenidátem rozvinou nové neurologické příznaky, které jsou v souladu s mozkovou ischemií. Tyto příznaky mohou zahrnovat silnou bolest hlavy, necitlivost, slabost, paralýzu a zhoršení koordinace, zraku, řeči, jazyka nebo paměti.

Psychiatrické poruchy

Komorbidity psychiatrických poruch u ADHD je běžná a měla by být zohledněna při předepisování stimulačních přípravků. V případě náhlých psychiatrických příznaků nebo exacerbace již existujících psychiatrických poruch by methylfenidát neměl být podáván, pokud přínosy nepřeváží rizika pro pacienta.

Rozvoj *de novo* nebo zhoršení již existujících psychiatrických poruch je třeba sledovat při každé úpravě dávky, poté alespoň každých 6 měsíců a při každé návštěvě; může být vhodné přerušit léčbu.

Exacerbace již existujících psychotických nebo manických symptomů

U psychotických pacientů může podávání methylfenidátu zhoršit příznaky poruch chování a myšlení.

Vznik nových psychotických nebo manických symptomů

Psychotické příznaky související s léčbou (vizuální/hmatové/sluchové halucinace a bludy) nebo mánie u dětí a dospívajících bez předchozí anamnézy psychotického onemocnění nebo mánie mohou být způsobeny methylfenidátem v obvyklých dávkách (viz bod 4.8). Pokud se objeví manické nebo psychotické příznaky, je třeba zvážit možnou kauzální roli methylfenidátu a může být vhodné léčbu přerušit.

Agresivní nebo nepřátelské chování

Vznik nebo zhoršení agresivity nebo nepřátelství může být způsobeno léčbou stimulancii. Pacienti léčení methylfenidátem by měli být pečlivě sledováni z hlediska výskytu nebo zhoršení agresivního chování nebo nepřátelství při zahájení léčby, při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců a při každé návštěvě. Lékaři by měli zhodnotit potřebu úpravy léčebného režimu u pacientů, u kterých dochází ke změnám chování, přičemž je třeba mít na paměti, že může být vhodná titrace směrem nahoru nebo dolů.

Sebevražedné sklony

Pacienti, u kterých se během léčby ADHD objeví sebevražedné myšlenky nebo chování, by měli být okamžitě vyšetřeni svým lékařem. Je třeba zvážit exacerbaci základního psychiatrického stavu a možnou kauzální roli léčby methylfenidátem. Může být nezbytná léčba základního psychiatrického stavu a je třeba zvážit možné vysazení methylfenidátu.

Tiky

Methylfenidát je spojován s nástupem nebo exacerbací motorických a verbálních tiků. Bylo také hlášeno zhoršení Tourettova syndromu. Před použitím methylfenidátu by měla být posouzena rodinná anamnéza a klinické hodnocení tiků nebo Tourettova syndromu u dětí. Pacienti by měli být pravidelně sledováni, zda se během léčby methylfenidátem neobjevují nebo nezhoršují tiky. Monitorování by mělo být prováděno při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě.

Úzkost, agitovanost nebo napětí

Methylfenidát je spojován se zhoršením již existující úzkosti, agitovanosti nebo napětí. Užívání methylfenidátu by mělo předcházet klinické vyšetření úzkosti, agitovanosti nebo napětí a pacienti by měli být pravidelně sledováni, zda se tyto příznaky neobjeví nebo nezhorší během léčby, při každé úpravě dávky a poté alespoň každých 6 měsíců nebo při každé návštěvě.

Bipolární poruchy

Zvláštní pozornost by měla být věnována použití methylfenidátu k léčbě ADHD u pacientů s komorbidní bipolární poruchou (včetně neléčené bipolární poruchy typu 1 nebo jiných forem bipolární poruchy) kvůli obavám z možného vyvolání smíšené/manické epizody u takových pacientů. Před zahájením léčby methylfenidátem by pacienti s komorbidními depresivními symptomy měli být adekvátně vyšetřeni, aby se zjistilo, zda jsou ohroženi bipolární poruchou; takový screening by měl zahrnovat podrobnou psychiatrickou anamnézu, včetně rodinné anamnézy sebevraždy, bipolární poruchy a deprese. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé průběžné sledování (viz výše „Psychiatrické poruchy“ a bod 4.2). Pacienti by měli být sledováni z hlediska symptomů při každé úpravě dávky, poté alespoň každých 6 měsíců a při každé návštěvě.

Růst

Při dlouhodobém užívání methylfenidátu u dětí byl hlášen středně snížený přírůstek hmotnosti a retardace růstu (viz bod 4.8).

Účinky methylfenidátu na konečnou výšku a konečnou hmotnost nejsou v současné době známy a jsou studovány.

Během léčby methylfenidátem by měl být monitorován růst: výška, hmotnost a chuť k jídlu by měly být zaznamenávány nejméně každých 6 měsíců a měl by být veden růstový graf. U pacientů, kteří nerostou nebo nepřibírají na výšce nebo hmotnosti, jak se očekávalo, může být nutné léčbu přerušit.

Záchvaty

Methylfenidát by měl být používán s opatrností u pacientů s epilepsií. Methylfenidát může snížit konvulzivní práh u pacientů s předchozí anamnézou záchvatů, u pacientů s předchozími

abnormalitami EEG bez záchvatů a vzácně u pacientů bez křečí v anamnéze a bez abnormalit EEG. Pokud se frekvence záchvatů zvýší nebo se objeví nové záchvaty, methylfenidát by měl být vysazen.

Zneužití, nesprávné použití a použití nesprávnou osobou

Pacienti by měli být pečlivě sledováni kvůli riziku zneužití, nesprávného použití a použití nesprávnou osobou methylfenidátu.

Methylfenidát by měl být používán s opatrností u pacientů se známou závislostí na lécích nebo alkoholu kvůli možnosti zneužití, nesprávného použití a použití nesprávnou osobou-

Chronické zneužívání methylfenidátu může vést k výrazné toleranci a psychické závislosti s různým stupněm abnormálního chování. Mohou se objevit psychotické epizody, zejména v reakci na parenterální zneužívání.

Při rozhodování o postupu léčby ADHD je třeba vzít v úvahu věk pacienta, přítomnost rizikových faktorů pro poruchu užívání návykových látek (jako je komorbidní porucha opozičního vzoru nebo chování a bipolární porucha), předchozí nebo současné zneužívání návykových látek. Opatrnosti je třeba u emocionálně nestabilních pacientů, jako jsou pacienti s anamnézou závislosti na drogách nebo alkoholu, protože tito pacienti mohou z vlastní iniciativy zvýšit dávku.

Pro některé vysoce rizikové pacienty s ohledem na zneužití návykových látek nemusí být methylfenidát nebo jiná stimulancia vhodná a je třeba zvážit nestimulační léčbu.

Vysazení

Během vysazení je nutný pečlivý dohled, protože to může demaskovat depresi i chronickou nadměrnou aktivitu. Někteří pacienti mohou vyžadovat dlouhodobé sledování.

Během vysazení u zneužívajícího užívání je vyžadován pečlivý dohled, protože se může objevit těžká deprese.

Volba složení přípravku s methylfenidátem

O volbě složení přípravku obsahujícího methylfenidát bude muset rozhodnout ošetřující specialista individuálně a závisí to na zamýšlené délce účinku.

Drogový screening

Tento přípravek obsahuje methylfenidát, který může vyvolat falešně pozitivní laboratorní test na amfetaminy, zejména u screeningového imunitního testu.

Renální nebo jaterní insuficience

Nejsou žádné zkušenosti s použitím methylfenidátu u pacientů s renální nebo jaterní insuficiencí.

Hematologické účinky

Dlouhodobá bezpečnost léčby methylfenidátem není zcela známa. V případě leukopenie, trombocytopenie, anémie nebo jiných změn, včetně těch, které svědčí pro závažné poruchy ledvin nebo jater, je třeba zvážit přerušení léčby.

Priapismus

V souvislosti s přípravky obsahujícími methylfenidát byly hlášeny prodloužené a bolestivé erekce, zejména v souvislosti se změnou léčebného režimu methylfenidátem. Pacienti, u kterých se objeví abnormálně přetrvávající nebo časté a bolestivé erekce, by měli okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Pomocné látky se známým účinkem:

Aspartam (E 951)

Tuzulby 20 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje 6,1 mg aspartamu (E 951) v jedné tabletě.

Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje 9,15 mg aspartamu (E 951) v jedné tabletě.

Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje 12,2 mg aspartamu (E 951) v jedné tabletě.

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, vzácnou genetickou poruchu, při které se fenylalanin hromadí, protože tělo jej nedokáže správně odstranit.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné žvýkáci tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetická interakce

Není známo, jak může methylfenidát ovlivnit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků. Proto se doporučuje opatrnost při kombinování methylfenidátu s jinými léčivými přípravky, zejména s těmi s úzkým terapeutickým oknem.

Methylfenidát není metabolizován cytochromem P450 v klinicky významné míře. Neočekává se, že by induktory nebo inhibitory cytochromu P450 měly nějaký významný dopad na farmakokinetiku methylfenidátu. Naopak d- a l- enantiomery methylfenidátu významně neinhibují cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A.

Existují však zprávy naznačující, že methylfenidát může inhibovat metabolismus kumarinových antikoagulancií, antikonvulziv (např. fenobarbital, fenytoin, primidon) a některých antidepresiv (tricyklická antidepresiva a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Při zahájení a ukončení léčby methylfenidátem může být nutné upravit dávkování těchto již užívaných léčivých přípravků a stanovit plazmatické koncentrace léku (nebo u kumarinu doby koagulace).

Farmakodynamické interakce

Antihypertenzní léčivé přípravky

Methylfenidát může snížit účinnost léčivých přípravků používaných k léčbě hypertenze.

Použití s léčivými přípravky, které zvyšují krevní tlak

Opatrnost se doporučuje u pacientů léčených methylfenidátem s jinými léčivými přípravky, které mohou rovněž zvyšovat krevní tlak (viz také oddíly o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocněních v bodě 4.4).

Z důvodu možné hypertenzní krize je methylfenidát kontraindikován u pacientů léčených (v současnosti nebo během předchozích dvou týdnů) inhibitory MAO (viz bod 4.3).

Použití s alkoholem

Alkohol může zhoršit nežádoucí reakce psychoaktivních léků, včetně methylfenidátu, v CNS. Proto je vhodné, aby se pacienti během léčby zdrželi alkoholu.

Použití s halogenovanými anestetiky

Během operace existuje riziko náhlého zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Pokud je plánován chirurgický zákrok, léčba methylfenidátem nemá být použita v den operace.

Použití s centrálně působícími α_2 -agonisty (např. klonidinem)

Při současném užívání s klonidinem byly hlášeny závažné nežádoucí reakce, včetně náhlé smrti. Bezpečnost použití methylfenidátu v kombinaci s klonidinem nebo jinými centrálně působícími alfa-2 agonisty nebyla systematicky hodnocena.

Použití s dopaminergními léčivými přípravky

Při podávání methylfenidátu s dopaminergními léčivými přípravky, včetně antipsychotik, se doporučuje opatrnost. Protože převládajícím účinkem methylfenidátu je zvýšení extracelulárních hladin dopaminu, může být methylfenidát spojen s farmakodynamickými interakcemi při současném podávání s přímými a nepřímými agonisty dopaminu (včetně DOPA a tricyklických antidepresiv) nebo s antagonisty dopaminu včetně antipsychotik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje z kohortové studie s celkem přibližně 3 400 těhotenstvími exponovanými v prvním trimestru nenaznačují zvýšené riziko celkových vrozených vad. Byl pozorován malý zvýšený výskyt srdečních malformací (sdružené upravené relativní riziko, 1,3; 95% CI, 1,0-1,6) odpovídající 3 dalším dětem narozeným s vrozenými srdečními malformacemi na každých 1 000 žen, které dostávaly methylfenidát během prvního trimestru těhotenství, ve srovnání s neexponovanými těhotenstvími. Ve spontánních hlášeních byly hlášeny případy neonatální kardiopulmonální toxicity, konkrétně tachykardie plodu a respirační tísně.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Methylfenidát se nesmí užívat během těhotenství, pokud nebylo učiněno klinické rozhodnutí, že odložení léčby může představovat větší riziko pro těhotenství.

Kojení

Methylfenidát byl zjištěn v mateřském mléce žen léčených methylfenidátem.

Existuje jedna kazuistika kojence, u kterého došlo k nespecifikovanému poklesu hmotnosti během období expozice, ale zotavil se a přibral na váze poté, co matka přerušila léčbu methylfenidátem.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Je třeba se rozhodnout, zda kojení přerušit nebo ukončit/přerušit léčbu methylfenidátem s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku methylfenidátu na fertilitu u lidí.

Methylfenidát nezhoršil fertilitu u samců ani samic myší.

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methylfenidát má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může způsobit závratě, ospalost a poruchy vidění, včetně potíží s akomodací, diplopie a rozmazaného vidění. Pacienti by měli být před těmito nežádoucími reakcemi varováni a poučeni, že pokud jsou ovlivněni, měli by se vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Obecně, nejčastější nežádoucí reakce spojené s léčbou methylfenidátem, které byly hlášeny s velmi častou četností, jsou snížená chuť k jídlu, nespavost, nervozita, bolest hlavy, nevolnost a sucho v ústech.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka 1 uvádí všechny nežádoucí reakce hlášené během klinických studií s methylfenidátem a na základě zkušeností po jeho uvedení na trh a dále nežádoucí reakce, které byly hlášeny u jiných lékových forem methylfenidát-hydrochloridu. Pokud byly nežádoucí reakce hlášené u methylfenidátu a u jiných lékových forem methylfenidát-hydrochloridu odlišné, byla použita nejvyšší četnosti z bezpečnostních databází.

Nežádoucí reakce podle třídy orgánových systémů a četnosti jsou v databázi MedDra uvedeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ na $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ na $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ na $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů). V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí reakce

Třída systémových orgánů	Nežádoucí účinky	Kategorie četnosti
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie, trombocytopenie, anémie, trombocytopenická purpura	Velmi vzácné
	Pancytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce, jako angioneurotický edém, anafylaktické reakce, otok ušního boltce, bulózní (puchýřnatá) onemocnění, exfoliativní onemocnění, kopřivka, svědění*, vyrážky a exantémy *	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy *	Snížená chuť k jídlu **	Velmi časté
	Anorexie, středně snížená hmotnost, zpomalení nárůstu výšky*	Časté
Psychiatrické poruchy *	Nespavost, nervozita	Velmi časté
	Abnormální chování, agresivita*, afektivní labilita, agitovanost*, anorexie, úzkost*, deprese*, podrážděnost, neklid** porucha spánku* snížené libido**, panická ataka, stres, bruxismus	Časté
	Hypervigilance, sluchové, zrakové a hmatové halucinace*, změna nálady, výkyvy nálady, hněv, sebevražedné myšlenky*, plačtivost, psychotické poruchy*, tiky*, zhoršení již existujících tiků nebo Tourettova syndromu*, napětí, citová chudoba	Méně časté
	Mánie*, dezorientace, porucha libida	Vzácné
	Pokus o sebevraždu, sebevražda*, přechodná depresivní nálada*, abnormální myšlení, apatie,	Velmi vzácné

	opakující se chování, přílišné soustředění	
	Bludy [*] , poruchy myšlení [*] , stav zmatenosti, závislost, logorea ^{*****} .	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Třes ^{**} , somnolence, závratě, dyskineze, psychomotorická hyperaktivita	Časté
	Sedace, akatizie, snížená chuť k jídlu	Méně časté
	Křeče, choreoatetoidní pohyby, reverzibilní ischemický neurologický deficit, neuroleptický maligní syndrom (NMS) ^{***}	Velmi vzácné
	Cerebrovaskulární poruchy [*] (včetně vaskulitidy, cerebrálních krvácení, cévních mozkových příhod, cerebrální arteritidy, mozkové okluze), grand mal konvulze [*] , migréna, dysfemie.	Není známo
Oční poruchy	Diplopie, rozmazané vidění	Méně časté
	Potíže se zrakovou akomodací, mydriáza, poruchy vidění	Vzácné
Srdeční poruchy	Tachykardie, palpitace, arytmie	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Angina pectoris	Vzácné
	Srdeční zástava, infarkt myokardu	Velmi vzácné
	Supraventrikulární tachykardie, bradykardie, ventrikulární extrasystoly, extrasystoly	Není známo
Cévní poruchy	Hypertenze, chladná akra končetin ^{**}	Časté
	Cerebrální arteritida a/nebo okluze, Raynaudův fenomén	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost ^{**} , sucho v ústech ^{**}	Velmi časté
	Bolest břicha, průjem, žaludeční potíže, zvracení, dyspepsie [*] , bolest zubů [*]	Časté
	Zácpa	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení jaterních enzymů	Méně časté
	Abnormální jaterní funkce, včetně jaterního kómatu	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkoží	Hyperhidróza ^{**} , alopecie, svědění, vyrážka, kopřivka	Časté
	Angioneurotický edém, bulózní (puchýřnatá) onemocnění, exfoliativní onemocnění	Méně časté
	Makulární vyrážka, erytém	Vzácné
	Erythema multiforme, exfoliační dermatitida, fixní lékový exantém	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy	Artralgie	Časté

a pojivové tkáně	Myalgie, svalové záškuby, svalové napětí	Méně časté
	Svalové křeče	Velmi vzácné
	Trismus	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Hematurie	Méně časté
	Inkontinence	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Vzácné
	Erektální dysfunkce, priapismus, zvýšená erekce a prodloužená erekce	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, zpomalení růstu při dlouhodobém užívání u dětí a dospívajících*, pocit nervozity, únava**, žízeň	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Náhlá srdeční smrt *	Velmi vzácné
	Hrudní diskomfort, hyperpyrexie	Není známo
Zkoušky	Změny krevního tlaku a srdeční frekvence (obvykle zvýšení)*, pokles hmotnosti *	Časté
	Srdeční šelest*, zvýšené jaterní enzymy	Méně časté
	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi, snížený počet krevních destiček, abnormální počet bílých krvinek	Velmi vzácné

* Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“

** Nežádoucí účinky z klinických studií u dospělých pacientů, které byly hlášeny s vyšší četností než u dětí a dospívajících.

*** Hlášení byla špatně zdokumentována a ve většině případů pacienti dostávali také jiné léčivé přípravky, takže úloha methylfenidátu není jasná

**** Ty se obvykle objevují na začátku léčby a mohou být zmírněny současným příjmem potravy.

***** Byly popsány případy zneužívání a závislosti, častěji u přípravků s okamžitým uvolňováním.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Velmi vzácné případy náhlé smrti byly také hlášeny v souvislosti s užíváním stimulancií CNS v obvyklých dávkách u dětí, z nichž některé měly strukturální srdeční abnormality nebo jiné závažné srdeční problémy. Kardiovaskulární stav by měl být pečlivě hodnocen a monitorován (viz bod 4.4.)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při léčbě pacientů s předávkováním je třeba počítat s opožděným uvolňováním methylfenidátu z přípravků s prodlouženým trváním účinku.

Známky a příznaky

Akutní předávkování, zejména v důsledku nadměrné stimulace centrálního a sympatického nervového systému, může mít za následek zvracení, neklid, třes, hyperreflexii, svalové záškuby, křeče (může následovat kóma), euforii, zmatenost, halucinace, delirium, pocení, návaly horka, bolest hlavy,

hyperpyrexii, tachykardii, palpitace, srdeční arytmie, hypertenze, mydriázu, suchost sliznic a rhabdomyolýzu.

Léčba

Na předávkování methylfenidátem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba spočívá ve vhodných podpůrných opatřeních.

Pacient musí být chráněn před sebepoškozováním a před vnějšími podněty, které by prohloubily již přítomnou nadměrnou stimulaci. Pokud známky a příznaky nejsou příliš závažné a pacient je při vědomí, může být žaludeční obsah evakuován vyvoláním zvracení nebo výplachem žaludku. Před provedením výplachu žaludku kontrolujte neklid a záchvaty, pokud jsou přítomny, a chraňte dýchací cesty. Mezi další opatření pro detoxikaci trávicího traktu patří podávání aktivního uhlí a projímadla. V případě těžké intoxikace by měla být před provedením výplachu žaludku podána pečlivě titrovaná dávka benzodiazepinu.

Musí být poskytována intenzivní péče, aby se udržela adekvátní cirkulace a dýchání; Ke snížení hyperpyrexie mohou být nutné postupy externího chlazení.

Účinnost peritoneální dialýzy nebo mimotělní hemodialýzy při předávkování methylfenidátem nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, psychostimulancia, látky užívané při ADHD a nootropika, ATC kód: N06BA04.

Mechanismus účinku

Methylfenidát je stimulant CNS (psychostimulans) s výraznějšími účinky na centrální než na motorické aktivity. Methylfenidát existuje ve čtyřech stereoizomerech, přičemž threoforma je farmakodynamicky aktivní konfigurace. D-izomer je farmakologicky aktivnější než L-izomer.

Mechanismus účinku u lidí není plně objasněn; nicméně se předpokládá, že účinek je způsoben inhibicí zpětného vychytávání dopaminu ve striatu bez spuštění uvolňování dopaminu. Zejména se methylfenidát váže na transportéry dopaminu (DAT) a transportéry norepinefrinu (NET), které jsou obvykle zodpovědné za zpětné vychytávání těchto neurotransmiterů ze synaptické štěrby. Blokuje tyto transportéry a způsobuje zvýšení synaptických hladin dopaminu (DA) a norepinefrinu (NE) a zvýšení extracelulárního DA ve striatu, nucleus accumbens a prefrontálním kortexu. Pro zpříjemňující a terapeutické účinky MPH jsou důležité jak DA receptor podtypy 1 (D1) a 2 (D2), tak i μ -opioidní receptor. Nicméně mechanismus, kterým methylfenidát vyvolává kognitivní a behaviorální účinky, nebyl jasně stanoven.

Centrální stimulační účinek se projevuje mimo jiné ve zvýšení schopnosti koncentrace, připravenosti k výkonu a rozhodování, psychofyzické aktivitě a také v potlačení duševní a fyzické únavy. Nepřímý sympatomimetický účinek methylfenidátu u lidí může také vést ke zvýšení krevního tlaku, zrychlení tepové frekvence a snížení tonusu bronchiálních svalů. Tyto účinky nejsou obvykle příliš výrazné. Methylfenidát může snižovat chuť k jídlu a ve vysokých dávkách vést ke zvýšení tělesné teploty. Stereotypy chování mohou být také spuštěny při vysokých dávkách nebo po dlouhodobém užívání.

Populace farmakokinetického/farmakodynamického (FK/FD) modelování a simulace

FK modely populace byly vyvinuty pro methylfenidát pro lékové formy s prodlouženým a okamžitým uvolňováním. Byla ukázána podobnost mezi léčbou s prodlouženým uvolňováním s ohledem na výsledek FD.

Modelování a simulace hodnotily dopad rozdílů ve tvaru profilu FK mezi lékovými formami s prodlouženým a okamžitým uvolňováním na účinnost, vyjádřenou jako skóre SKAMP v cílové populaci dětí s ADHD. Výsledky analýzy podpořily nárokovanou klinickou noninferioritu v časovém rámci 12 hodin po dávce pro navrhované lékové formy s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním.

Klinické studie účinnosti a bezpečnosti

Účinnost methylfenidát-hydrochloridu byla hodnocena v multicentrické, dávkově optimalizované, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii provedené u 90 pediatrických subjektů v kontrolovaném prostředí laboratorní třídy. Způsobilými subjekty byli chlapci nebo dívky ve věku 6 až 12 let s diagnózou kombinovaného typu ADHD nebo ADHD s převládající poruchou pozornosti a potřebou farmakologické léčby svého stavu. Diagnostika byla provedena pomocí dotazníku Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), klinický celkový dojem závažnosti (CGI-S; skóre ≥ 3) a stupnice pro hodnocení poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD-RS; ≥ 90 . percentil, hyperaktivní--impulzivní subškála, subškála nepozornosti nebo celkové skóre). Studie začala 6týdenním otevřeným obdobím optimalizace dávky s počáteční dávkou methylfenidát-hydrochloridu 20 mg. Pacienti byli instruováni, aby žvýkali každou tabletu jednou denně ráno. Dávku lze titrovat týdně po 10 až 20 mg, až do dosažení optimální dávky nebo maximální dávky 60 mg/den. Osmdesát šest (86) z 90 zařazených subjektů poté vstoupilo do 1týdenního randomizovaného, dvojitě zaslepeného, léčebného období s paralelními skupinami s individuálně optimalizovanou dávkou methylfenidát-hydrochloridu nebo placeba. Na konci dvojité zaslepeného léčebného období hodnotitelé a učitelé v laboratorní třídě hodnotili pozornost a chování subjektů během dne pomocí hodnotící stupnice Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn a Pelham (SKAMP). K hodnocení primárního a klíčových sekundárních parametrů účinnosti bylo použito SKAMP-kombinované skóre měřené za 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 a 13 hodin po podání dávky v průběhu dne laboratorní třídy na konci dvojité zaslepeného období léčby. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl průměr léčebných účinků ve všech výše specifikovaných časových bodech během dne ve třídě. Klíčovými sekundárními parametry účinnosti byly nástup a trvání klinického účinku.

Celkem bylo hodnoceno 85 subjektů s průměrným věkem (směrodatná odchylka, SD) 9,6 (1,69) let, a to jak chlapci, tak dívky, buď hispánské/latino nebo nehispanšské/nelatino etnicity, 27,1 % s ADHD s převládající poruchou pozornosti a 72,9 % s kombinovaným typem ADHD, přičemž všichni měli ADHD-RS na ≥ 90 . percentilu na začátku studie. Celkově 39 (43,3 %) subjektů užívalo předchozí léky. Nejběžnější předchozí medikací byla centrálně působící sympatomimetika (37,8 %). Methylfenidát-hydrochlorid byl statisticky významně lepší než placebo s ohledem na primární cílový parametr. Methylfenidát-hydrochlorid také prokázal zlepšení oproti placebu 0,75, 2, 4 a 8 hodin po podání dávky. Nástup účinnosti pro methylfenidát-hydrochlorid byl stanoven jako 2 hodiny po dávce a účinnost byla udržována po dobu 8 hodin. Skóre subškál SKAMP odpovídalo kombinovanému skóre SKAMP. Hlavní výsledky primárních a klíčových sekundárních proměnných účinnosti získané ze studie jsou uvedeny v tabulce níže (tabulka 2).

Tabulka 2. Výsledky primárních a klíčových sekundárních proměnných účinnosti

Cílové parametry účinnosti	Placebo	Methylfenidát-hydrochlorid	Rozdíl v léčbě
Primární cílový parametr: Kombinovaná skóre SKAMP po dávce při návštěvě 9 Průměr za všechny časové body po podání dávky n LS střed (SE)	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), $p < 0,001$
Klíčové sekundární cílové parametry: Kombinovaná skóre SKAMP po dávce při návštěvě 9			

0.75 hodin po dávce	18,3 (1,60)	10,2 (1,62)	-8,2 (2,28), $p < 0,001$
2 hodiny po dávce	20,3 (1,60)	7,5 (1,62)	-12,8 (2,28), $p < 0,001$
4 hodiny po dávce	19,9 (1,60)	7,6 (1,62)	-12,3 (2,28), $p < 0,001$
8 hodin po dávce	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-7,8 (2,28), $p < 0,001$
10 hodin po dávce	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	-3,4 (2,28), $p = 0,133$
12 hodin po dávce	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-2,9 (2,28), $p = 0,206$
13 hodin po dávce	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-1,6 (2,28), $p = 0,496$
Skóre PERMP po dávce při návštěvě 9			
Průměr za všechny časové body po podání dávky			
n	43	42	
LS střed (SE)	103,5 (7,20)	128,0 (7,30)	24,5 (10,25), $p = 0,017$

LS: nejmenší čtverce; PERMP: Trvalé měření výkonnosti produktu; SE: standardní chyba; SKAMP: hodnotící škála Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn a Pelham.

Jak skóre klinického celkového dojmu-závažnosti (CGI-S), tak klinického celkového dojmu-zlepšení (CGI-I) se zlepšilo během období otevřené optimalizace dávky. Na konci otevřené fáze byly všechny subjekty považovány za velmi zlepšené nebo velmi zlepšené na CGI-I. Zlepšení byla také pozorována na hodnotící škále ADHD-Rating Scale (RS) během otevřeného období optimalizace dávky a většina subjektů byla považována za ADHD-RS respondéry. Všechny komplexní psychopatologické hodnotící škály (CPRS) ukázaly pokles skóre mezi základním stavem a návštěvou 8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Léčivá látka methylfenidát-hydrochlorid se rychle a téměř úplně vstřebává z tablet s okamžitým uvolňováním. Vzhledem k rozsáhlému metabolismu prvního průchodu byla absolutní biologická dostupnost 22 ± 8 % pro d-enantiomer a 5 ± 3 % pro l-enantiomer. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 11 ng/ml jsou dosaženy v průměru 1-2 hodiny po podání 0.30 mg/kg. Plocha pod křivkou koncentrace-čas (AUC) $a_{C_{max}}$ jsou úměrné dávce.

Po jednorázové perorální dávce 40 mg methylfenidát-hydrochloridu nalačno dosáhl plazmatický methylfenidát maximální koncentrace (C_{max}) ve střední době 5 hodin po podání. C_{max} methylfenidátu a expozice (oblast pod křivkou, AUC) byly přibližně 12 ng/ml a 112 ng×h/ml, respektive.

Po jednorázové perorální dávce 40 mg při nasycení vykazoval methylfenidát-hydrochlorid hodnoty C_{max} a AUC přibližně 15 ng/ml a 133 ng×h/ml, respektive. Jak AUC, tak C_{max} byly také úměrné dávce v rozmezí dávek 20-40 mg po jedné dávce žvýkacích tablet methylfenidát hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním u zdravých subjektů při nasycení.

V plazmatické koncentraci existují značné inter- a intraindividuální rozdíly.

Efekt jídla

Jídlo s vysokým obsahem tuku nemělo žádný vliv na dobu dosažení maximální koncentrace a zvýšilo C_{max} a systémovou expozici ($AUC_{0-\infty}$) methylfenidátu asi o 20 % a 4 % respektive, po jednorázovém podání 40 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Distribuce

V krvi se methylfenidát a jeho metabolity distribuují mezi plazmu (57 %) a erytrocyty (43 %). Vazba methylfenidátu a jeho metabolitů na plazmatické proteiny je nízká 10-33 %. Distribuční objem je 2.65 ± 1.11 L/kg pro d-methylfenidát a 1.80 ± 0.91 L/kg pro l-methylfenidát.

Biotransformace

Methylfenidát je rychle a téměř úplně metabolizován karboxylesterázou CES1A1. Primárně se rozkládá na kyselinu ritalinovou. Maximálních plazmatických hladin kyseliny ritalinové je dosaženo

přibližně 2 hodiny po podání přípravku s okamžitým uvolňováním a jsou 30 až 50krát vyšší než hladiny methylfenidátu. Poločas kyseliny ritalinové je přibližně dvakrát delší než poločas methylfenidátu a systémová clearance je stejná 0.17 l/h/kg. To umožňuje akumulaci u pacientů s renální insuficiencí. Vzhledem k tomu, že kyselina ritalinová má malou nebo žádnou farmakodynamickou aktivitu, hraje terapeuticky menší roli. Lze detekovat pouze malá množství hydroxylovaných metabolitů (např. hydroxymethylfenidát a kyselina hydroxyritalinová). Zdá se, že terapeutická aktivita je omezena hlavně na methylfenidát.

Eliminace

Plazmatické koncentrace methylfenidátu po perorálním podání methylfenidát-hydrochloridu monofázicky klesají. Průměrný plazmatický terminální eliminační poločas methylfenidátu byl u zdravých dobrovolníků asi 5 hodin po podání jedné dávky 40 mg. Pouze malá množství (< 1 %) nezměněného methylfenidátu se objeví v moči. Většina dávky se vylučuje močí jako kyselina ritalinová (60-86 %), pravděpodobně nezávisle na pH.

Zdá se, že nejsou žádné rozdíly ve farmakokinetice methylfenidátu mezi dětmi s hyperkinetickými poruchami/ADHD a zdravými dospělými subjekty. Údaje o eliminaci od pacientů s normální funkcí ledvin naznačují, že renální eliminace nemetabolizovaného methylfenidátu je s těžší ovlivněna poruchou funkce ledvin. Renální vylučování hlavního metabolitu kyseliny ritalinové může být sníženo.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

V celoživotních studiích karcinogenity u potkanů a myší byl zaznamenán zvýšený počet maligních jaterních nádorů pouze u samic myší. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Methylfenidát neovlivnil reprodukční výkonnost nebo fertilitu při nízkých násobcích klinické dávky.

Těhotenství-rozvoj embrya/plodu

Methylfenidát se nepovažuje za teratogenní u potkanů a králíků. Fetální toxicita (tj. úplná ztráta vrhu) a toxicita pro matku byla zaznamenána u potkanů při dávkách toxických pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-polystyrensulfonát
Povidon (E 1201)
Triacetin (E 1518)
Poly(vinyl-acetát)
Natrium-lauryl-sulfát
Mannitol (E 421)
Xanthanová klovatina (E 415)
Krospovidon (E 1202)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Guar galaktomannan (E 412)
Aspartam (E 951)
Kyselina citronová
Třešňové aroma
Mastek (E 553b)
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Magnesium-stearát
Polyvinylalkohol

Makrogol
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním v 60ml HDPE lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem (PP), včetně 2g sáčku s vysoušečem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1907/001 (20 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)
EU/1/24/1907/002 (30 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)
EU/1/24/1907/003 (40 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY RREGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve všech schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ KARTON / LAHVIČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tuzulby 20 mg žvýkací tablety s prodlouženým uvolňováním
methylnfenidát-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 žvýkací tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 20 mg methylnfenidát-hydrochloridu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam (E 951). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

žvýkací tablety s prodlouženým uvolňováním

30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1907/001 (20 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tuzulby 20 mg *(pouze pro vnější krabičku)*

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ KARTON / LAHVIČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním
methylnfenidát-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 žvýkáci tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 30 mg methylnfenidát-hydrochloridu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam (E 951). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1907/002 (30 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tuzulby 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ KARTON / LAHVIČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním
methylnfenidát-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 žvýkáci tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 40 mg methylnfenidát-hydrochloridu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam (E 951). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním

30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1907/003 (40 mg × 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tuzulby 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tuzulby 20 mg žvýkací tablety s prodlouženým uvolňováním
Tuzulby 30 mg žvýkací tablety s prodlouženým uvolňováním
Tuzulby 40 mg žvýkací tablety s prodlouženým uvolňováním

methylnfenidát-hydrochlorid

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

- Poslední část je speciální část, kterou si mohou přečíst děti nebo mladí lidé.
- 1. Co je Tuzulby a k čemu se používá
- 2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Tuzulby užívat
- 3. Jak se přípravek Tuzulby užívá
- 4. Možné nežádoucí účinky
- 5. Jak přípravek Tuzulby uchovávat
- 6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tuzulby a k čemu se používá

Tuzulby obsahuje léčivou látku methylnfenidát-hydrochlorid. Patří do skupiny léků ovlivňujících mozkovou činnost.

Tuzulby je určen k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 6 do 17 let s diagnostikovanou poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

Používá se v kombinaci s kompletními léčebnými programy (jako je psychologická, edukační a sociální terapie), pokud tyto programy samy o sobě nestačí ke kontrole příznaků ADHD. Diagnóza by měla být provedena podle kritérií Příručky duševních poruch a měla by být založena na kompletní anamnéze a vyhodnocení dítěte/dospívajícího pacienta.

Léčba přípravkem Tuzulby není indikována u všech dětí s ADHD a rozhodnutí o použití přípravku musí být založeno na závažnosti a přetrvávání příznaků s ohledem na stáří dítěte/dospívajícího pacienta.

Tuzulby působí tak, že zlepšuje fungování určitých částí mozku. I když zcela nerozumíme tomu, jak účinná látka v přípravku Tuzulby působí, předpokládá se, že zvyšuje hladiny dopaminu, hormonu, který reguluje náladu a pozornost. To se děje blokováním proteinů v mozku, které reabsorbují, tj. berou zpět dopamin do nervů. To pomáhá zlepšit pozornost a koncentraci a může pomoci kontrolovat impulzivní chování.

2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Tuzulby užívat

Neužívejte Tuzulby, pokud pro Vás nebo Vaše dítě platí:

- jste alergický(á) na methylnfenidát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- máte hyperaktivní štítnou žlázu (hyperthyreóza) nebo abnormálně vysoké hladiny hormonů štítné žlázy v krvi (tyreotoxikóza)
- v současné době užíváte inhibitory monoaminooxidázy (MAO) (lék na depresi) nebo jste je užíval(a) během posledních 14 dnů – viz „Další léčivé přípravky a Tuzulby“
- máte glaukom (zvýšený tlak v oku)
- máte feochromocytom (nádor nadledvinek)
- máte velmi vysoký krevní tlak nebo arteriální okluzivní onemocnění (zúžení krevních cév)
- máte problémy se srdcem (např. srdeční záchvat, závažný abnormální nebo nepravidelný srdeční tep (arytmie) nebo poruchy způsobené kanály, které řídí elektrickou aktivitu (kanálopatie), bolest a nepříjemné pocity na hrudi (angina pectoris), srdeční selhání, srdeční onemocnění, poškození srdečního svalu [kardiomyopatie])
- máte nebo jste měl(a) problém s krevními cévy v mozku (např. mrtvice, aneuryzma [otok a oslabení části krevní cévy], zúžení nebo ucpání krevních cév nebo vaskulitida [zánět krevních cév]).
- máte nebo jste měl(a) problémy s duševním zdravím, jako např.:
 - těžká deprese, sebevražedné myšlenky
 - porucha příjmu potravy, jako je mentální anorexie nebo jiná anorektická porucha
 - psychóza (závažná duševní porucha, při které člověk ztrácí schopnost rozpoznat realitu nebo vztah k ostatním), psychopatická nebo hraniční porucha osobnosti
 - těžká porucha nálady, mánie
 - nedostatečně kontrolovaná současná nebo dříve diagnostikovaná těžká a epizodická bipolární porucha.

Neužívejte methylfenidát, pokud se Vás nebo Vašeho dítěte týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete methylfenidát užívat.

Varování a bezpečnostní opatření

Před užitím přípravku Tuzulby se poraďte se svým lékařem, pokud máte:

- Dlouhodobé užívání u dětí a dospívajících: přehodnocení dlouhodobé užitečnosti léku k posouzení funkce pacienta
- Kardiovaskulární onemocnění: stavy ovlivňující srdce a krevní oběh, včetně jakékoli rodinné anamnézy náhlého nebo nevysvětlitelného úmrtí nebo závažných problémů se srdečním rytmem. Váš lékař provede pečlivé posouzení před zahájením léčby přípravkem Tuzulby, včetně testů a přezkoumání Vaší a rodinné anamnézy, aby zkontroloval srdeční onemocnění nebo závažné problémy se srdečním rytmem. Váš lékař bude také během léčby pravidelně kontrolovat krevní tlak a puls, zejména při úpravě dávky, a to nejméně každých 6 měsíců.
- Byly hlášeny případy náhlé smrti u dětí užívajících stimulancia v normálních dávkách, zejména u dětí s vážnými srdečními problémy nebo strukturálními srdečními abnormalitami. Stimulancia se nedoporučují dětem nebo dospívajícím se známými závažnými srdečními onemocněními, protože by mohly zvýšit riziko náhlé smrti.
- Pokud se u Vás během léčby přípravkem Tuzulby rozvinou příznaky srdečního onemocnění, jako jsou palpitace (bušení srdce), bolest na hrudi při cvičení, mdloby nebo dušnost, okamžitě informujte svého lékaře.
- Cerebrovaskulární poruchy; neurologické známky a příznaky by měly být vyhodnoceny po zahájení léčby methylfenidátem.
- Psychiatrické poruchy; měly by být sledovány při každé úpravě dávky.
- Zhoršení psychotických nebo manických příznaků.
- Vznik nových psychotických nebo manických příznaků.
- Agresivní nebo nepřátelské chování.
- Sebevražedné sklony.
- Tiky.
- Úzkost, rozrušení nebo napětí.
- Forma bipolárních poruch.
- Účinky na růst.
- Záchvaty.
- Zneužití, nesprávné použití a použití nesprávnou osobou
- Vysazení.

Během léčby se u menších a dospívajících chlapců může neočekávaně objevit prodloužená erekce. To může být bolestivé a může se objevit kdykoli. Pokud Vaše erekce trvá déle než 2 hodiny, zvláště pokud je bolestivá, je důležité ihned kontaktovat svého lékaře.

Před zahájením léčby informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Je to proto, že methylfenidát může tyto problémy zhoršit. Váš lékař bude chtít sledovat, jak na Vás lék působí.

Pokud není Tuzulby používán správně, může to způsobit abnormální chování. Může to také znamenat, že začnete být na léku závislí. Informujte svého lékaře, pokud jste někdy zneužívali nebo byli závislí na alkoholu, lécích na předpis nebo pouličních drogách.

Kontroly, které Váš lékař provede, než začnete užívat methylfenidát

Tyto kontroly mají rozhodnout, zda je pro vás methylfenidát tím správným lékem. Váš lékař s Vámi bude mluvit o těchto tématech:

- jakékoli další léky, které užíváte
- zda existuje nějaká rodinná anamnéza náhlého nevysvětlitelného úmrtí
- jakékoli jiné zdravotní problémy (jako jsou srdeční problémy), které Vy nebo Vaše rodina můžete mít
- jak se cítíte, například se cítíte skvěle nebo mizerně, máte zvláštní myšlenky nebo zda jste některý z těchto pocitů měli v minulosti
- zda se v rodině vyskytly „tiky“ (obtěžně ovladatelné, opakované záškuby jakýchkoli částí těla nebo opakování zvuků a slov)
- jakékoli problémy s duševním zdravím nebo chováním, které jste Vy nebo jiní členové rodiny někdy měli. Váš lékař si s Vámi pohovoří o tom, zda u Vás existuje riziko změn nálady (od manie po depresi, tzv. „bipolární porucha“). Zkontroluje Vaši anamnézu duševního zdraví a zkontroluje, zda někdo z Vaší rodiny neměl v anamnéze sebevraždu, bipolární poruchu nebo depresi.

Je důležité, abyste poskytli co nejvíce informací. To pomůže Vašemu lékaři rozhodnout, zda je pro Vás methylfenidát tím správným lékem. Váš lékař může rozhodnout, že před zahájením užívání tohoto léku jsou zapotřebí další lékařské testy.

Použití u dospělých pacientů a u osob pokročilejšího věku

Methylfenidát není indikován pro použití u dospělých s ADHD.

Methylfenidát se nemá používat u osob pokročilejšího věku.

Bezpečnost a účinnost nebyla v těchto věkových skupinách stanovena.

Použití u dětí do 6 let

Methylfenidát se nemá podávat dětem mladším 6 let. Bezpečnost a účinnost nebyla v těchto věkových skupinách stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Tuzulby

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Methylfenidát může ovlivnit účinnost jiných léků nebo může způsobit nežádoucí účinky, pokud se používá v kombinaci s určitými léky. Pokud užíváte jiné léky, může proto být nutné změnit dávkování léku nebo lék úplně vysadit. Pokud užíváte některý z následujících léků, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete methylfenidát užívat:

- léky na depresi
- léky na závažné duševní problémy (např. proti schizofrenii)
- léky na epilepsii
- léky používané ke snížení nebo zvýšení krevního tlaku
- některé léky proti kašli a nachlazení, které obsahují léky, které mohou ovlivnit krevní tlak. Je důležité, abyste se při nákupu kteréhokoli z těchto přípravků informovali u svého lékárníka
- léky, které ředí krev, aby se zabránilo tvorbě krevních sraženin
- alkohol

- léky působící jako centrální alfa-2 agonisté (např. klonidin)
- Máte-li jakékoli pochybnosti o tom, zda jsou některé léky, které užíváte, zahrnuty do výše uvedeného seznamu, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, než začnete methylfenidát užívat.

Operace

Informujte svého lékaře, pokud se chystáte na operaci. V den operace nemáte užívat methylfenidát, pokud budou použita halogenovaná anestetika (typ anestetika). Při operaci totiž hrozí náhlé zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence.

Testování drog

Tento lék může poskytnout pozitivní výsledek při testování na užívání drog. To zahrnuje testování používané ve sportu.

Užívání přípravku Tuzulby s jídlem, pitím a alkoholem

Během užívání tohoto léku nepijte alkohol. Alkohol může nežádoucí účinky tohoto léku zhoršit.

Těhotenství a kojení

Methylfenidát se nesmí používat během těhotenství, pokud Váš lékař nezváží přínosy užívání tohoto léku nad riziky pro nenarozené dítě.

Během užívání Tuzulby nekojte, pokud Vám to neřekne lékař.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání methylfenidátu můžete pociťovat závratě, mít problémy se soustředěním nebo mít rozmazané vidění. Pokud k tomu dojde, může být nebezpečné řídit, obsluhovat stroje, jezdit na kole nebo na koni nebo lézt na stromy.

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam

Jedna žvýkácí tableta 20 mg obsahuje 6,1 mg aspartamu (E 951).

Jedna žvýkácí tableta 30 mg obsahuje 9,1 mg aspartamu (E 951).

Jedna žvýkácí tableta s prodlouženým uvolňováním 40 mg obsahuje 12,2 mg aspartamu (E 951).

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, vzácnou genetickou poruchu, při které se fenylalanin hromadí, protože tělo jej nedokáže správně odstranit.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné žvýkácí tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Tuzulby užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba musí být pod dohledem specialisty na dětské poruchy chování.

- Váš lékař obvykle zahájí léčbu nízkou dávkou (20 mg) a podle potřeby ji postupně zvyšuje. Maximální denní dávka je 60 mg.
- Pokud již užíváte methylfenidát s okamžitým uvolňováním, může Vám lékař místo toho předepsat ekvivalentní dávku Tuzulby (methylfenidát s prodlouženým uvolňováním).
- Tuzulby užívejte jednou denně. Tuzulby lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tuzulby je žvýkácí tableta s prodlouženým uvolňováním. To znamená, že po užití tablety se lék uvolňuje do Vašeho těla po celý den.
- Tablety je třeba žvýkat.

- Užívání methylfenidátu s jídlem může pomoci zastavit bolesti žaludku, pocit nevolnosti nebo nevolnost.
- 20 mg a 30 mg žvýkací tablety Tuzulby jsou dělené (půlené) a lze je dělit. Tuzulby 20 mg a 30 mg lze rozdělit na stejné dávky.

Nepolykejte sáček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

Dlouhodobá léčba

Pokud užíváte Tuzulby déle než rok, Váš lékař by měl léčbu na krátkou dobu přerušit, aby zkontroloval, zda je lék stále potřeba. To lze naplánovat během školních prázdnin. Zlepšení pozorovaná při užívání léku mohou přetrvávat i po vysazení léku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tuzulby, než jste měl(a).

Užívání příliš velkého množství přípravku Tuzulby může vést k závažným nežádoucím účinkům na nervový systém. Pokud užijete příliš mnoho léku, poraďte se s lékařem nebo rovnou zavolejte pohotovost. Řekněte lékaři, kolik léku jste užil(a).

Příznaky předávkování mohou zahrnovat: nevolnost, pocit neklidu, třes, zvýšené nekontrolované pohyby, svalové záškuby, křeče (může následovat kóma), pocit velké radosti, zmatenost, vidění, cítění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné (halucinace), pocení, návaly horka, bolest hlavy, vysoká horečka, změny srdečního tepu (pomalý, rychlý nebo nepravidelný), vysoký krevní tlak, rozšířené zorničky, sucho v nose a v ústech, svalové křeče, horečku, červenohnědou moč, což by mohly být příznaky abnormálního rozpadu svalů (rabdomyolýza). Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě zavolejte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tuzulby

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít dávku, počkejte, až bude čas na další dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tuzulby

Pokud náhle přestanete užívat tento lék, příznaky ADHD se mohou vrátit nebo se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je deprese. Váš lékař může chtít postupně snižovat množství léku užívaného každý den, než jej úplně vysadí. Před ukončením užívání přípravku Tuzulby se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Váš lékař s Vámi bude mluvit o těchto nežádoucích účincích.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- nerovnoměrný srdeční tep (palpitace, tachykardie, arytmie).
- změny nálady nebo výkyvy nálady nebo změny osobnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- myšlenky na sebevraždu nebo chuť spáchat sebevraždu (sebevražedné tendence).
- sebevražda.
- cítění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné - jedná se o příznaky psychózy.
- nekontrolovaná řeč a pohyby těla (Tourettův syndrom), citová chudoba.
- příznaky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dýcháním, kopřivka, svědění.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- pocit neobvyklého vzrušení, nadměrná aktivita a nedostatek zábran (mánie).

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- srdeční infarkt, infarkt myokardu.
- záchvaty (záchvaty, křeče, epilepsie).
- olupování kůže nebo purpurově červené skvrny, erythema multiforme.
- svalové křeče, které nemůžete ovládat, postihující oči, hlavu, krk, tělo a nervový systém - kvůli dočasnému nedostatku krevního zásobení mozku.
- ochrnutí nebo problémy s pohybem a zrakem, potíže s řečí (může se jednat o příznaky problémů s krevními cévami ve vašem mozku).
- snížení počtu krvinek (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), což může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí, snazšího krvácení a tvorby modřin a snížení počtu bílých krvinek.
- náhlé zvýšení tělesné teploty, velmi vysoký krevní tlak a těžké křeče („Neuroleptický maligní syndrom“). Není jisté, že tento nežádoucí účinek je způsoben methylfenidátem nebo jinými léky, které můžete užívat v kombinaci s methylfenidátem.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost)

- nechtěné myšlenky, které se stále vracejí.
- nevysvětlitelné mdloby, bolest na hrudi, dušnost - může se jednat o příznaky srdečních problémů.
- neschopnost kontrolovat vylučování moči (inkontinence).
- křeče čelistních svalů ztěžující otevření úst (trismus).
- koktání.

Pokud máte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, vyhledejte ihned lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky patří následující, pokud se stanou závažné, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 lidí)

- snížená chuť k jídlu.
- bolest hlavy.
- pocit nervozity (nervozita).
- neschopnost spát (nespavost).
- nevolnost.
- sucho v ústech.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- bolest kloubů (artralgie).
- vysoká teplota (horečka).
- neobvyklé vypadávání nebo řednutí vlasů.
- pocit neobvykle ospalosti nebo ospalost.
- ztráta chuti k jídlu (anorexie).
- záchvaty paniky.
- snížená sexuální touha.
- bolest zubů.
- nadměrné skřípání zubů (bruxismus).
- zánět nosohltanu.
- svědění, vyrážka nebo vystouplé červené svědivé vyrážky (kopřivka).
- nadměrné pocení.
- kašel, bolest v krku nebo podráždění nosu a krku, dušnost nebo bolest na hrudi.
- změny krevního tlaku (obvykle vysoký krevní tlak, zrychlený srdeční tep (tachykardie), studené ruce a nohy).
- třes nebo chvění, pocit závratě, pohyby, které nemůžete ovládat, jste neobvykle aktivní

- pocit agresivity, rozrušení, úzkosti, deprese, podrážděnosti a abnormálního chování, problémy se spánkem, únava.
 - bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti, žaludeční potíže a nevolnost.
- Ty se obvykle objevují na začátku léčby a mohou být sníženy užíváním léku s jídlem.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- zácpa.
- hrudní diskomfort.
- krev v moči (hematurie).
- dvojité vidění nebo rozmazané vidění (diplopie).
- svalová bolest, svalové záškuby, svalové napětí.
- zvýšení výsledků jaterních testů (zjištěné v krevním testu).
- hněv, pocit neklidu nebo plačtivost, nadměrné uvědomování si okolí, napětí.
- sedace, snížená chuť k jídlu.
- exfoliativní onemocnění.
- srdeční šelest.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- změny sexuální touhy.
- pocit dezorientace.
- rozšířené zorničky, potíže s viděním.
- angina pectoris.
- otok prsů u mužů (gynekomastie).
- zarudnutí kůže, červená vyvýšená kožní vyrážka.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- srdeční infarkt.
- náhlá smrt.
- svalové křeče.
- malé červené skvrny na kůži.
- zánět nebo ucpané tepny v mozku.
- abnormální funkce jater včetně selhání jater a kómatu.
- změny ve výsledcích testů – včetně jaterních a krevních testů.
- pokus o sebevraždu, abnormální myšlení, nedostatek citu nebo emocí, dělání věcí znovu a znovu, posedlost jednou věcí.
- pocit necitlivosti na ruku a nohu, mravenčení a změna barvy (z bílé na modrou, poté červenou) při prochladnutí („Raynaudův fenomén“).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost)

- migréna.
- velmi vysoká horečka.
- pomalé, rychlé nebo extra srdeční tepy.
- velký záchvat („grand mal křeče“), migréna.
- věříte věcem, které nejsou pravdivé, zmatek, bludy.
- silná bolest žaludku, často s pocitem nevolnosti a nevolností.
- problémy s krevními cévami v mozku (mrtvice, cerebrální arteritida nebo cerebrální okluze).
- erektilní dysfunkce, trvalé erekce, které jsou někdy bolestivé, nebo častější erekce.
- Poruchy krevních buněk (zvýšené a snížené).
- nadměrné nekontrolované mluvení.
- Pancytopenie.

Účinky na růst

Při používání déle než rok může methylfenidát způsobit u některých dětí a dospívajících snížený růst. To postihuje méně než 1 z 10 dětí.

- Může dojít k nedostatečnému nárůstu hmotnosti nebo růstu výšky.
- Váš lékař bude pečlivě sledovat Vaši výšku a váhu a také to, jak dobře jíte.
- Pokud nerostete podle očekávání, může být léčba methylfenidátem na krátkou dobu ukončena.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tuzulby uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tuzulby obsahuje

- Léčivou látkou je methylfenidát-hydrochlorid.

Jedna žvýkáci tableta 20 mg obsahuje 20 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Jedna žvýkáci tableta 30 mg obsahuje 30 mg methylfenidát-hydrochloridu.

Jedna žvýkáci tableta 40 mg obsahuje 40 mg methylfenidát-hydrochloridu.

- Dalšími pomocnými látkami jsou natrium-polystyrensulfonyl sodný, povidon (E 1201), triacetin (E 1518), poly(vinyl-acetát), natrium-lauryl-sulfát, mannitol (E 421), xanthanová klovatina (E 415), krosповidon (E 1202), mikrokrystallická celulóza (E 460), guar galaktomannan (E 412), aspartam (E 951), kyselina citronová, třešňové aroma, mastek (E 553b), hydrát koloidního oxidu křemičitého, magnesium-stearát, polyvinyl alkohol, makrogol, polysorbát 80 (E 433)

Jak přípravek Tuzulby vypadá a co obsahuje toto balení

Tuzulby 20 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, 6,8 × 14,7 mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „N2“ „N2“ na jedné straně a půlené na druhé straně. Žvýkáci tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tuzulby 30 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, 7,7 × 16,8 mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „N3“ „N3“ na jedné straně a půlené na druhé straně. Žvýkáci tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tuzulby 40 mg žvýkáci tablety s prodlouženým uvolňováním jsou skvrnité, téměř bílé, 8,5 × 18,5 mm, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „NP14“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Tuzulby je dostupný v lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 žvýkacích tablet s prodlouženým uvolňováním, včetně 2g sáčku s vysoušečem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španělsko
Tel: +34 93 602 24 21
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Výrobce

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 602 24 21

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel: +420 495 736 145

Magyarország

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel.: +36 (30) 542 2071

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands BV
Tel.: +31 70 208 5211

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Tel: +34 93 602 24 21

Norge

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

Ελλάδα

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Τηλ: +34 93 602 24 21

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: +43 2236 389836

España

Neuraxpharm Spain, SLU
Tel: +34 93 602 24 21

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. zoo
Tel.: +48 783 423 453

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

Hrvatska

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

Irsko

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

Neuraxpharm Italy SpA
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Τηλ: +34 93 602 24 21

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury:

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