

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuzulby 20 mg depottyggetablet
Tuzulby 30 mg depottyggetablet
Tuzulby 40 mg depottyggetablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tuzulby 20 mg depottyggetablet

Hver tablet indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 17,30 mg methylphenidat.

Hjælpestof med kendt effekt

Hver tablet indeholder 6,1 mg aspartam (E 951).

Tuzulby 30 mg depottyggetablet

Hver tablet indeholder 30 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 25,95 mg methylphenidat.

Hjælpestof med kendt effekt

Hver tablet indeholder 9,15 mg aspartam (E 951).

Tuzulby 40 mg depottyggetablet

Hver tablet indeholder 40 mg methylphenidathydrochlorid svarende til 34,59 mg methylphenidat.

Hjælpestof med kendt effekt

Hver tablet indeholder 12,2 mg aspartam (E 951).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottyggetablet.

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter er plettede, råhvide, 6,8 x 14,7 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "N2" "N2" på den ene side og i to dele på den anden side.
Tyggetabletten kan deles i lige store doser.

Tuzulby 30 mg depottyggetablet er plettede, råhvide, 7,7 X 16,8 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "N3" "N3" på den ene side og i to dele på den anden side.
Tyggetabletten kan deles i lige store doser.

Tuzulby 40 mg depottyggetablet er plettede, råhvide, 8,5 x 18,5 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "NP14" på den ene side og almindelig på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tuzulby er indiceret som en del af et omfattende behandlingsprogram for opmærksomhedsunderskud / hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD) hos børn og unge i alderen 6-17 år, når afhjælpende foranstaltninger alene viser sig at være utilstrækkelige.

Behandlingen skal være under tilsyn af en specialist i adfærdsforstyrrelser i barndommen. Diagnosen skal stilles i henhold til Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) kriterier eller retningslinjerne i International Classification of Diseases, Tiende revision (ICD-10) og bør være baseret på en komplet historie og evaluering af patienten. Diagnose kan ikke stilles udelukkende på tilstedeværelsen af et eller flere symptomer.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal være under tilsyn af en specialist i adfærdsforstyrrelser i barndommen og/eller ungdommen.

Dosering

Tuzulbi depottygetabletter består af en komponent med øjeblikkelig frigivelse (30 % af dosis, som sikrer hurtig indtræden af virkningen) og en komponent med depotfrigivelse (70 % af dosis, som er designet til at opretholde terapeutiske plasmaniveauer over en længere periode). Dette lægemiddel er designet til at levere terapeutiske plasmaniveauer i en periode på ca. 8 timer efter administration (se også pkt. 5.2).

Dosistitrering

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig ved starten af behandlingen med methylphenidat. Dosistitrering bør startes ved den lavest mulige dosis.

Andre styrker af andre methylphenidatholdige produkter kan være tilgængelige. Ved skift fra methylphenidatholdige produkter med øjeblikkelig frigivelse til Tuzulby depottygetabletter, administreret som en enkelt dosis, giver sammenlignelig samlet eksponering af methylphenidat sammenlignet med den samme totale dosis af formuleringen med øjeblikkelig frigivelse administreret to gange dagligt. Den anbefalede dosis af Tuzulby bør være lig med den samlede daglige dosis med øjeblikkelig frigivelse og ikke overstige en samlet dosis på 60 mg. Eksempler er givet i tabellen nedenfor.

Methylphenidat dosis med øjeblikkelig frigivelse	Tuzulby dosis
10 mg methylphenidat to gange dagligt	20 mg én gang dagligt
15 mg methylphenidat to gange dagligt	30 mg én gang dagligt
20 mg methylphenidat to gange dagligt	40 mg én gang dagligt
30 mg methylphenidat to gange dagligt	60 mg én gang dagligt

Behandling af hyperkinetisk disorders/ADHD hos børn og unge (i alderen 6 år til under 18 år)

For patienter i alderen 6 år til under 18 år er den anbefalede startdosis 20 mg givet oralt én gang dagligt om morgenen. Dosis kan titreres op eller ned ugentligt i trin på 10 mg, 15 mg eller 20 mg. Doserne på 10 mg og 15 mg kan hver opnås ved at dele de funktionelt beskårne tabletter på henholdsvis 20 mg og 30 mg i halvdelen. Dosis bør individualiseres i henhold til patientens behandlingsbehov og reaktioner.

Den maksimale daglige dosis af methylphenidat er 60 mg til behandling af børn og unge (i alderen 6 år til under 18 år) med ADHD.

Langtidsbrug (mere end 12 måneder) til børn og unge (i alderen fra 6 år til under 18 år)

Sikkerheden og effekten af langtidsbrug af methylphenidat er ikke blevet systematisk evalueret i kontrollerede forsøg. Methylphenidatbehandling bør og behøver ikke være på ubestemt tid. Methylphenidatbehandling afbrydes normalt under eller efter puberteten. Den læge, der vælger at bruge methylphenidat i længere perioder (over 12 måneder) til børn og unge (i alderen fra 6 år til under 18 år) med ADHD, bør med jævne mellemrum revurdere lægemidlets langsigtede

anvendelighed for den enkelte patient med forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktion uden at farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat deaktiveres mindst én gang årligt for at vurdere barnets tilstand (helst i skoleferier). Forbedring kan opretholdes, når lægemidlet enten seponeres midlertidigt eller permanent.

Dosisreduktion og seponering

Behandlingen skal stoppes, hvis symptomerne ikke forbedres efter passende dosisjustering over en periode på en måned. Hvis der opstår paradoksalt forværring af symptomer eller andre alvorlige bivirkninger, skal dosis reduceres eller seponeres.

Særlige populationer

Voksne

Methylphenidat er ikke indiceret til brug hos voksne med ADHD. Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået i denne aldersgruppe.

Ældre

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre. Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået i denne aldersgruppe.

Nedsat leverfunktion

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Methylphenidat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal udvises forsigtighed hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og effekt i denne aldersgruppe er ikke blevet fastlagt.

Indgivelsesmåde

Tuzulby er til oral brug.

Tuzulby bør indgives oralt én gang dagligt om morgenen med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Tuzulby skal tygges og må ikke synkes hel eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Grøn stær
- Feochromocytom
- Under behandling med monoaminoxidase (MAO)-hæmmere eller inden for mindst 14 dage efter seponering af disse lægemidler på grund af risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.5)
- Hyperthyroidisme eller thyrotoksikose
- Diagnose eller historie med svær depression, anoreksi nervosa/anorexic lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, svære stemningslidelser, mani, skizofreni, psychopathic/borderline personlighedsforstyrrelse
- Diagnose eller historie med alvorlig og episodisk (type 1) bipolar (affektiv) lidelse (som ikke er velkontrolleret)
- Eksisterende kardiovaskulære lidelser, herunder svær hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopati,

- myokardieinfarkt, potentielt livstruende arytmier og kanalopatier (lidelser forårsaget af dysfunktion af ionkanaler) (se pkt. 4.4)
- Eksisterende cerebrovaskulære lidelser cerebral aneurisme, vaskulære abnormiteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde eller kendte risikofaktorer for cerebrovaskulære lidelser

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Beslutningen om at bruge stoffet skal baseres på en meget grundig vurdering af sværhedsgraden og kroniciteten af barnets/den unges symptomer i forhold til barnets/den unges alder.

Screening før behandling

Før ordination er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjerterefrekvens. En omfattende anamnese bør dokumentere samtidige lægemidler, tidligere og nuværende komorbide medicinske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiehistorie med pludselige cardiac/unexplained død eller malignt arythmi og nøjagtig registrering af højde og vægt før behandling på et vækstdiagram (se pkt. 4.3).

Langtidsbrug (mere end 12 måneder) til børn og unge

Sikkerheden og effekten af langtidsbrug af methylphenidat er ikke blevet systematisk evalueret i kontrollerede forsøg. Methylphenidatbehandling bør og behøver ikke være ubestemt. Methylphenidatbehandling afbrydes normalt under eller efter puberteten. Patienter i langtidsbehandling (dvs. over 12 måneder) skal have omhyggelig løbende monitorering i henhold til vejledningen i afsnit 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær status, vækst, appetit, udvikling af *de novo* eller forværring af allerede eksisterende psykiatriske lidelser. Psykiatriske lidelser, der skal overvåges, er beskrevet nedenfor og omfatter (men er ikke begrænset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fjendtlig adfærd, agitation, angst, depression, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, manglende spontanitet, tilbagetrækning og overdreven vedholdenhed.

Den læge, der vælger at bruge methylphenidat i længere perioder (over 12 måneder) til børn og unge med ADHD, bør med jævne mellemrum revurdere lægemidlets langsigtede anvendelighed for den enkelte patient med forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktion uden at farmakoterapi. Det anbefales, at methylphenidat deaktiveres mindst én gang årligt for at vurdere barnets/den unges tilstand (helst i skoleferier). Forbedring kan opretholdes, når lægemidlet er enten midlertidigt eller permanent seponeret.

Kardiovaskulær status

Patienter, der overvejes til behandling med stimulerende lægemidler, bør have en omhyggelig anamnese (herunder vurdering for en familiehistorie med pludselig hjertedød eller uforklarlig død eller ondartet arythmi) og fysisk undersøgelse for at vurdere forekomsten af hjertesygdom og bør modtage yderligere specialsthjertesygdomme. evaluering, hvis de første fund tyder på en sådan historie eller sygdom. Patienter, der udvikler symptomer såsom hjertebanken, anstrengende brystmerter, uforklarlig synkope, dyspnø eller andre symptomer, der tyder på hjertesygdom under methylphenidatbehandling, bør gennemgå en omgående kardiologisk specialistvurdering.

Analyser af data fra kliniske forsøg med methylphenidat hos børn og unge med ADHD viste, at patienter, der bruger methylphenidat, ofte kan opleve ændringer i diastolisk og systolisk blodtryk på over 10 mmHg i forhold til kontrollerne. De kort- og langsigtede kliniske konsekvenser af disse kardiovaskulære virkninger hos børn og unge kendes ikke, men muligheden for kliniske komplikationer kan ikke udelukkes som følge af virkningerne observeret i de kliniske forsøgsdata. Forsigtighed er indiceret ved behandling af patienter, hvis underliggende medicinske tilstande kan blive kompromitteret af stigninger i blodtryk eller hjerterefrekvens. Se pkt. 4.3 for tilstande, hvor behandling med methylphenidat er kontraindiceret.

Kardiovaskulær status bør overvåges nøje. Blodtryk og puls skal registreres på centildiagrammet ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned.

Pludselig død og allerede eksisterende hjertestrukturelle abnormiteter eller andre alvorlige hjertelidelser

Pludselig død er blevet rapporteret i forbindelse med brug af centralnervesystemet (CNS) stimulerende midler i sædvanlige doser hos børn og unge, hvoraf nogle havde strukturelle hjerteabnormiteter eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selvom nogle alvorlige hjerteproblemer alene kan medføre en øget risiko for pludselig død, anbefales stimulerende lægemidler ikke til børn eller unge med kendte strukturelle hjerteabnormiteter, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer, der kan placere dem i øget sårbarhed over for de sympatomimetiske virkninger af et stimulerende lægemiddel.

Misbrug og kardiovaskulære hændelser

Misbrug af stimulanser i CNS kan være forbundet med pludselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Cerebrovaskulære lidelser

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstande, hvor behandling med methylphenidat er kontraindiceret. Patienter med yderligere risikofaktorer (såsom en historie med kardiovaskulær sygdom, samtidig medicin, der forøger blodtrykket) bør ved hvert besøg vurderes for neurologiske tegn og symptomer efter påbegyndelse af behandling med methylphenidat.

Cerebral vaskulitis synes at være en meget sjælden idiosynkratisk reaktion på eksponering for methylphenidat. Der er få beviser, der tyder på, at patienter med højere risiko kan identificeres, og den første indtræden af symptomer kan være den første indikation på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose, baseret på et højt mistankeindeks, kan muliggøre en hurtig seponering af methylphenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor overvejes hos enhver patient, som udvikler nye neurologiske symptomer, der er i overensstemmelse med cerebral iskæmi under methylphenidatbehandling. Disse symptomer kan omfatte svær hovedpine, følelsesløshed, svaghed, lammelse og svækkelse af koordination, syn, tale, sprog eller hukommelse.

Psykiatriske lidelser

Komorbiditet af psykiatriske lidelser i ADHD er almindelig og bør tages i betragtning ved ordination af stimulerende produkter. I tilfælde af opståede psykiatriske symptomer eller forværring af allerede eksisterende psykiatriske lidelser bør methylphenidat ikke gives, medmindre fordelene opvejer risiciene for patienten.

Udvikling *de novo* eller forværring af eksisterende psykiatriske lidelser bør overvåges ved hver dosisjustering, derefter mindst hver 6. måned og ved hvert besøg; seponering af behandlingen kan være passende.

Forværring af allerede eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske patienter kan administration af methylphenidat forværre symptomer på adfærdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

Behandlingsudspringende psykotiske symptomer (visual/tactile/auditory hallucinationer og vrangforestillinger) eller mani hos børn og unge uden tidligere psykotisk sygdom eller mani kan være forårsaget af methylphenidat ved sædvanlige doser (se pkt. 4.8). Hvis der opstår maniske eller psykotiske symptomer, bør en mulig årsagsrolle for methylphenidat overvejes, og seponering af behandlingen kan være passende.

Aggressiv eller fjendtlig adfærd

Fremkomsten eller forværringen af aggression eller fjendtlighed kan være forårsaget af behandling med stimulanser. Patienter, der behandles med methylphenidat, bør overvåges nøje for fremkomst eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed ved behandlingsstart, ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned og hvert besøg. Læger bør vurdere behovet for justering af behandlingsregimet hos patienter, der oplever adfærdsændringer, med tanke på, at titrering opad eller nedad kan være passende.

Selvmodstendens

Patienter med opståede selvmordstanker eller -adfærd under behandling for ADHD bør vurderes øjeblikkeligt af deres læge. Der bør tages hensyn til forværring af en underliggende psykiatrisk tilstand og til en mulig årsagsrolle af methylphenidatbehandling. Behandling af en underliggende psykiatrisk tilstand kan være nødvendig, og en eventuel seponering af methylphenidat bør overvejes.

Tics

Methylphenidat er forbundet med opståen eller forværring af motoriske og verbale tics. Forværring af Tourettes syndrom er også blevet rapporteret. Familieanamnese bør vurderes, og klinisk evaluering for tics eller Tourettes syndrom hos børn bør gå forud for brug af methylphenidat. Patienter bør overvåges regelmæssigt for fremkomst eller forværring af tics under behandling med methylphenidat. Monitorering bør være ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned eller hvert besøg.

Angst, agitation eller spænding

Methylphenidat er forbundet med forværring af allerede eksisterende angst, agitation eller spænding. Klinisk evaluering for angst, agitation eller spænding bør gå forud for brugen af methylphenidat, og patienterne bør overvåges regelmæssigt for opståen eller forværring af disse symptomer under behandlingen, ved hver dosisjustering og derefter mindst hver 6. måned eller hvert besøg.

Bipolar lidelse

Der bør udvises særlig forsigtighed med at bruge methylphenidat til behandling af ADHD hos patienter med komorbid bipolar lidelse (herunder ubehandlet type 1 bipolar lidelse eller andre former for bipolar lidelse) på grund af bekymring for mulig udfældning af en mixed/manic episode hos sådanne patienter. Inden påbegyndelse af behandling med methylphenidat, bør patienter med komorbide depressive symptomer screenes tilstrækkeligt for at afgøre, om de har risiko for bipolar lidelse; sådan screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk historie, herunder en familiehistorie med selvmord, bipolar lidelse og depression. Tæt løbende monitorering er afgørende for disse patienter (se ovenfor 'Psykiatriske lidelser' og pkt. 4.2). Patienter bør overvåges for symptomer ved hver dosisjustering, derefter mindst hver 6. måned og ved hvert besøg.

Vækst

Moderat reduceret vægtøgning og væksthæmning er blevet rapporteret ved langvarig brug af methylphenidat til børn (se pkt. 4.8).

Virkningerne af methylphenidat på den endelige højde og endelige vægt er i øjeblikket ukendt og er under undersøgelse.

Væksten bør overvåges under methylphenidatbehandling: højde, vægt og appetit skal registreres mindst 6 månedligt med vedligeholdelse af et vækstdiagram. Patienter, der ikke vokser eller tager på i højden eller vægten som forventet, kan have behov for at få deres behandling afbrudt.

Anfald

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi. Methylphenidat kan sænke krampetærsklen hos patienter med tidligere krampeanfald, hos patienter med tidligere EEG-abnormiteter i fravær af anfald og sjældent hos patienter uden en anamnese med kramper og ingen EEG-abnormiteter. Hvis anfaldshyppigheden øges, eller der opstår nye anfald, skal methylphenidat seponeres.

Misbrug, misbrug og afledning

Patienter bør overvåges omhyggeligt for risikoen for afledning, misbrug og misbrug af methylphenidat.

Methylphenidat bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt stof- eller alkoholafhængighed på grund af risiko for misbrug eller ulovlig anvendelse.

Kronisk misbrug af methylphenidat kan føre til markant tolerance og psykologisk afhængighed med varierende grader af unormal adfærd. Frank psykotiske episoder kan forekomme, især som reaktion på parenteralt misbrug.

Patientens alder, tilstedeværelsen af risikofaktorer for stofmisbrug (såsom komorbid oppositionel-trods eller adfærdsforstyrrelse og bipolar lidelse), tidligere eller nuværende stofmisbrug bør tages i betragtning, når der træffes beslutning om et behandlingsforløb for ADHD. Forsigtighed er påkrævet hos følelsesmæssigt ustabile patienter, såsom dem med en historie med narkotika- eller alkoholafhængighed, fordi sådanne patienter kan øge dosis på eget initiativ.

For nogle højrisikopatienter med stofmisbrug er methylphenidat eller andre stimulanser muligvis ikke egnede, og ikke-stimulerende behandling bør overvejes.

Tilbagetrækning

Omhyggeligt opsyn er påkrævet under abstinenser, da dette kan afsløre depression såvel som kronisk overaktivitet. Nogle patienter kan have behov for langtidsopfølgning.

Omhyggeligt opsyn er påkrævet under tilbagetrækning fra misbrug, da alvorlig depression kan forekomme.

Valg af methylphenidatformulering

Valget af formulering af methylphenidatholdigt produkt vil skulle afgøres af den behandlende specialist på individuel basis og afhænger af den tilsigtede virkningsvarighed.

Narkotikascreening

Dette produkt indeholder methylphenidat, som kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især med immunoassay screen test.

Nyre- eller leverinsufficiens

Der er ingen erfaring med brug af methylphenidat til patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

Hæmatologiske virkninger

Langtidssikkerheden ved behandling med methylphenidat er ikke fuldt ud kendt. I tilfælde af leukopeni, trombocytopeni, anæmi eller andre ændringer, inklusive dem, der tyder på alvorlige nyre- eller leversygdomme, bør seponering af behandlingen overvejes.

Priapisme

Langvarige og smertefulde erektioner er blevet rapporteret i forbindelse med methylphenidatprodukter, hovedsageligt i forbindelse med en ændring i methylphenidatbehandlingsregimet. Patienter, som udvikler unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulde erektioner, bør omgående søge lægehjælp.

Forhøjet intraokulært tryk og glaukom

Der har været rapporter om forhøjet intraokulært tryk (IOP) og glaukom (herunder åbenvinklet glaukom og snærvinklet glaukom) forbundet med methylphenidatbehandling (se pkt. 4.8). Patienter skal rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer, der tyder på forhøjet IOP og glaukom. En øjenlæge skal konsulteres, og seponering af methylphenidat skal overvejes, hvis IOP stiger (se pkt. 4.3). Oftalmologisk overvågning anbefales hos patienter med forhøjet IOP i anamnesen.

Hjælpstof(fer) med kendt effekt

Aspartam (E 951)

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter indeholder 6,1 mg aspartam (E 951) i hver tablet.

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter indeholder 9,15 mg aspartam (E 951) i hver tablet.

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter indeholder 12,2 mg aspartam (E 951) i hver tablet. Aspartam er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri, en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin opbygges, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. depottyggetabletter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetisk interaktion

Det vides ikke, hvordan methylphenidat kan påvirke plasmakoncentrationer af samtidig administrerede lægemidler. Derfor anbefales forsigtighed ved at kombinere methylphenidat med andre lægemidler, især dem med et snævert terapeutisk vindue.

Methylphenidat metaboliseres ikke af cytochrom P450 i et klinisk relevant omfang. Inducere eller hæmmere af cytochrom P450 forventes ikke at have nogen relevant indvirkning på methylphenidats farmakokinetik. Omvendt hæmmer d- og l-enantiomererne af methylphenidat ikke relevant cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A.

Der er dog rapporter, der indikerer, at methylphenidat kan hæmme metabolismen af coumarinantikoagulantia, antikonvulsiva (f.eks. phenobarbital, phenytoin, primidon) og nogle antidepressiva (tricykliske antidepressiva og selektive serotoninoptagelseshæmmere). Når behandling med methylphenidat påbegyndes og stoppes, kan det være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler, der allerede tages, og etablere lægemiddelpasmakoncentrationer (eller for coumarin, koagulationstider).

Farmakodynamiske interaktioner

Antihypertensive lægemidler

Methylphenidat kan nedsætte virkningen af lægemidler, der bruges til at behandle hypertension.

Brug sammen med lægemidler, der forhøjer blodtrykket

Forsigtighed tilrådes hos patienter, der behandles med methylphenidat med andre lægemidler, der også kan forhøje blodtrykket (se også afsnit om kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilstande i pkt. 4.4).

På grund af mulig hypertensiv krise er methylphenidat kontraindiceret hos patienter, der behandles (i øjeblikket eller inden for de foregående to uger) med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Brug med alkohol

Alkohol kan forværre de negative CNS-virkninger af psykoaktive lægemidler, herunder methylphenidat. Det er derfor tilrådeligt for patienter at afholde sig fra alkohol under behandlingen.

Bruges med halogenerede anæstetika

Der er risiko for pludselig blodtryks- og hjertefrekvensstigning under operationen. Hvis operation er planlagt, bør methylphenidatbehandling ikke anvendes på operationsdagen.

Anvendes sammen med centralt virkende α_2 -agonister (f.eks. clonidin)

Alvorlige uønskede reaktioner, herunder pludselig død, er blevet rapporteret ved samtidig brug med clonidin. Sikkerheden ved at bruge methylphenidat i kombination med clonidin eller andre centralt virkende alfa-2-agonister er ikke blevet systematisk evalueret.

Anvendes sammen med dopaminerge lægemidler

Forsigtighed anbefales ved administration af methylphenidat sammen med dopaminerge lægemidler, herunder antipsykotika. Fordi en overvejende virkning af methylphenidat er at øge det ekstracellulære dopaminniveau, kan methylphenidat være forbundet med farmakodynamiske interaktioner, når det administreres sammen med direkte og indirekte dopaminagonister (inklusive DOPA og tricykliske antidepressiva) eller med dopaminantagonister inklusive antipsykotika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra en kohorteundersøgelse af i alt ca. 3.400 graviditeter eksponeret i første trimester tyder ikke på en øget risiko for overordnede fødselsdefekter. Der var en lille øget forekomst af hjertemisdannelser (pooled justeret relativ risiko, 1,3; 95 % CI, 1,0-1,6) svarende til 3 yderligere spædbørn født med medfødte hjertemisdannelser for hver 1.000 kvinder, der fik methylphenidat i graviditetens første trimester, sammenlignet med med ikke-eksponerede graviditeter. Tilfælde af neonatal kardiorespiratorisk toksicitet, specifikt føtal takykardi og åndedrætsbesvær er blevet rapporteret i spontane rapporter.

Dyreforsøg har vist tegn på reproduktionstoksicitet ved maternelle toksiske doser (se pkt. 5.3).

Methylphenidat er ikke egnet til brug under graviditet, medmindre der træffes en klinisk beslutning om, at udsættelse af behandlingen kan udgøre en større risiko for graviditeten.

Amning

Methylphenidat er blevet påvist i modermælk hos kvinder behandlet med methylphenidat.

Der er én case rapport om et spædbarn, som oplevede et uspecificeret vægttab i eksponeringsperioden, men som kom sig og tog på, efter at moderen ophørte med behandlingen med methylphenidat.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Der skal tages stilling til, om man skal stoppe amningen eller afbryde/afstå fra methylphenidatbehandling under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved terapi for kvinden.

Fertilitet

Der er ingen humane data om virkningen af methylphenidat på fertiliteten.

Methylphenidat svækkede ikke fertiliteten hos han- eller hunmus.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på fertiliteten i dyreforsøg.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methylphenidat har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Methylphenidat kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, herunder akkommodationsbesvær, diplopi og sløret syn. Patienter skal advares om disse uønskede reaktioner og informeres om, at de, hvis de bliver påvirket, bør undgå potentielt farlige aktiviteter såsom at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Generelt er de mest almindelige bivirkninger forbundet med methylphenidatbehandling blevet rapporteret med en meget almindelig hyppighed, som er nedsat appetit, søvnløshed, nervøsitet, hovedpine, kvalme og mundtørhed.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 nedenfor viser alle bivirkninger, der er rapporteret under kliniske forsøg og spontane indberetninger efter markedsføring med methylphenidat, såvel som de bivirkninger, der er blevet rapporteret med andre methylphenidathydrochloridformuleringer. Hvis de rapporterede bivirkningsfrekvenser med methylphenidat og andre methylphenidathydrochloridformuleringen var forskellige, blev den højeste frekvens fra sikkerhedsdatabaserne brugt.

Bivirkninger er angivet efter MedDRA systemorganeklasse og frekvenskonvention som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ualmindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger i rækkefølgen efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger

System orgel klasse	Bivirkninger	Frekvenskategori
Infektioner og angreb	Nasopharyngitis	Almindelig
Blod og lymfesystem lidelser	Leukopeni, trombocytopeni anæmi, trombocytopeni purpura	Meget sjælden
	Pancytopeni	Ikke kendt
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner såsom angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaktioner, aurikulær hævelse, bulløse tilstande, eksfoliative tilstande, nældefeber, pruritis*, udslæt og udbrud *	Ualmindelig
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser *	Nedsat appetit **	Meget almindelig
	Anoreksi, moderat reduceret vægt, opbremsning i højden *	Almindelig
Psykiatriske lidelser *	Søvnløshed, nervøsitet	Meget almindelig
	unormal adfærd, aggression*, påvirke labilitet, agitation*, anoreksi, angst*, depression*, irritabilitet, rastløshed**, søvnforstyrrelse**, libido faldt**, panikanfald, stress, brugsisme	Almindelig
	Hypervigilance, auditive, visuelle og taktile hallucinationer*, humør ændret, humørsvingninger, vrede, selvmordstanker*, tårefuldhed, psykotisk disorders*, tics*, forværring af allerede eksisterende tics eller Tourettes syndrom*, spænding*, følelsesmæssig tomhed	Ualmindelig
	Mani*, desorientering, libido lidelse, obsessiv-kompulsiv lidelse (herunder trikotillomani og dermatillomani)	Sjælden

	Selvmondsforsøg, selvmord*, forbigående deprimeret stemning*, unormal tænkning, apati	Meget sjælden
	Vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirringstilstand, afhængighed, logorrhoea*****	Ikke kendt
Forstyrrelser i nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Rysten**, søvnighed, svimmelhed, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet	Almindelig
	Sedation, akatisi, nedsat appetit	Ualmindelig
	Kramper, choreo-athetoid bevægelser, reversibelt iskæmisk neurologisk underskud, malignt neuroleptisk syndrom (NMS) ***	Meget sjælden
	Cerebrovaskulære lidelser* (herunder vaskulitis, hjerneblødninger, cerebrovaskulære ulykker, cerebral arteritis, cerebral okklusion), grand mal convulsions*, migræne, dysfæmi	Ikke kendt
Øjenlidelser	Diplopi, sløret syn	Ualmindelig
	Vanskeligheder med visuel akkommodation, mydriasis, synsforstyrrelser	Sjælden
	Forhøjet intraokulært tryk, glaukom	Ikke kendt
	Tørre øjne*****	Ikke almindelig
Hjertelidelser	Takykardi, hjertebanken, arytm	Almindelig
	Brystmerter	Ualmindelig
	Angina pectoris	Sjælden
	Hjertestop, myokardieinfarkt	Meget sjælden
	Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler	Ikke kendt
Vaskulære lidelser	Hypertension, perifer kulde**	Almindelig
	Cerebral arteritis og/eller okklusion, Raynauds fænomen	Meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis	Ikke kendt
Gastrointestinale lidelser	Nausea**, tør mund**	Meget almindelig
	Mavesmerter, diarré, ubehag i maven, opkastning, dyspepsi*, tandpine*	Almindelig
	Forstoppelse	Ualmindelig
Lever og galdevejslidelser	Forhøjelser af leverenzym	Ualmindelig
	Unormale leverfunktioner, herunder hepatisk koma	Meget sjælden
Hud- og subkutane vævssygdomme	Hyperhidrose**, alopeci, pruritis, udslæt, nældefeber	Almindelig
	Angioneurotisk ødem, bulløse tilstande, eksfolieringstilstande	Ualmindelig
	Makula udslæt, erytem	Sjælden

	Erythema multiforme, eksfolierende dermatitis, fast lægemiddeludbrud	Meget sjælden
Muskel- og bindevævslidelser	Artralgi	Almindelig
	Myalgi, muskeltrækninger, muskelspændinger	Ualmindelig
	Muskelspasmer	Meget sjælden
	Trismus	Ikke kendt
Nyre- og urinvejslidelser	Hæmaturi	Ualmindelig
	Inkontinens	Ikke kendt
Reproduktionssystem og brystlidelser	Gynækomasti	Sjælden
	Erektile dysfunktion, priapisme, øget erektion og forlænget erektion	Ikke kendt
Generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet	Pyreksi, væksthæmning under længere tids brug hos børn og unge*, føler sig nervøs, træthed**, Tørst	Almindelig
	Brystsmerter	Ualmindelig
	Pludselig hjertedød *	Meget sjælden
	Ubehag i brystet, hyperpyreksi	Ikke kendt
Undersøgelser	Ændringer i blodtryk og hjertefrekvens (normalt en stigning)*, vægten faldt *	Almindelig
	Hjertemislyd*, øget leverenzym	Ualmindelig
	Alkalisk fosfatase i blodet øget, blodbilirubin øget, blodpladetallet faldet, hvidt blodtal unormalt	Meget sjælden

* Se afsnittet 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen"

7** Bivirkninger fra kliniske forsøg med voksne patienter, der blev rapporteret med en højere frekvens end hos børn og unge.

*** Indberetningerne var dårligt dokumenterede, og i de fleste tilfælde fik patienterne også andre lægemidler, så methylphenidats rolle er uklar

**** Disse forekommer normalt i begyndelsen af behandlingen og kan afhjælpes ved samtidig fødeindtagelse.

***** Tilfælde af misbrug og afhængighed er blevet beskrevet, oftere med formuleringer med øjeblikkelig frigivelse.

***** Hyppighed afledt af kliniske forsøg med voksne og ikke af data fra forsøg med børn og unge; kan også være relevant for børn og unge

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Meget sjældne tilfælde af pludselig død er også blevet rapporteret i forbindelse med brug af centralstimulerende midler i sædvanlige doser hos børn, hvoraf nogle havde strukturelle hjerteabnormiteter eller andre alvorlige hjerteproblemer. Kardiovaskulær status bør omhyggeligt vurderes og overvåges (se afsnit 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for fortsat overvågning af benefit/risk balance af lægemidlet. Sundhedspersonale opfordres til at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ved behandling af patienter med overdosis skal der tages højde for forsinket frigivelse af methylphenidat fra formuleringer med forlænget virkningsvarighed.

Tegn og symptomer

Akut overdosis, hovedsagelig på grund af overstimulering af det centrale og sympatiske nervesystem, kan resultere i opkastning, agitation, rysten, hyperrefleksi, muskeltrækninger, kramper (kan efterfølges af koma), eufori, forvirring, hallucinationer, delirium, svedtendens, rødmen, hovedpine, hyperpyreksi,

takykardi, hjertebanken, hjerte arytmier, hypertension, mydriasis, tørhed af slimhinder og rabdomyolyse.

Behandling

Der er ingen specifik modgift mod overdosering af methylphenidat. Behandlingen består af passende støtteforanstaltninger.

Patienten skal beskyttes mod selvskaade og mod ydre stimuli, der ville forværre allerede tilstedeværende overstimulering. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige, og patienten er ved bevidsthed, kan maveindholdet evakueres ved fremkaldelse af opkastning eller maveskylning. Før du udfører maveskylning, skal du kontrollere agitation og anfald, hvis de er til stede, og beskytte luftvejene. Andre foranstaltninger til gastrointestinal afgiftning omfatter administration af aktivt kul og et kathartisk middel. I tilfælde af alvorlig forgiftning bør en omhyggeligt titreret dosis af et benzodiazepin gives før udførelse af maveskylning.

Der skal ydes intensiv pleje for at opretholde tilstrækkelig cirkulation og respiratorisk udveksling; eksterne afkølingsprocedurer kan være nødvendige for at reducere hyperpyreksi.

Effekten af peritonealdialyse eller ekstrakorporal hæmodialyse ved overdosering af methylphenidat er ikke blevet fastslået.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: psykoanaleptika, psykostimulerende midler, midler til brug ved ADHD og nootropika - ATC-kode: N06BA04.

Virkningsmekanisme

Methylphenidat er et CNS-stimulerende middel (psykostimulerende middel) med mere udtalt effekt på centrale end på motoriske aktiviteter. Methylphenidat findes i fire stereoisomerer, hvor threo-formen er den farmakodynamisk aktive konfiguration. D-isomeren er farmakologisk mere aktiv end L-isomeren.

Virkningsmekanismen hos mennesker er ikke fuldt ud forstået; det menes dog, at effekten skyldes hæmning af dopamingenoptagelsen i striatum uden at udløse en frigivelse af dopamin. Især binder methylphenidat til dopamintransportere (DAT) og noradrenalintransportere (NET), der normalt er ansvarlige for genoptagelsen af disse neurotransmittere fra den synaptiske kløft. Det blokerer disse transportører, hvilket forårsager en stigning i synaptiske niveauer af dopamin (DA) og noradrenalin (NE) og en stigning i ekstracellulær DA i striatum, nucleus accumbens og præfrontale cortex. Både DA-receptor undertyperne 1 (D1) og 2 (D2) såvel som μ -opioidreceptoren er vigtige for MPH's givende og terapeutiske virkning. Ikke desto mindre er den mekanisme, hvorved methylphenidat frembringer de kognitive og adfærdsmæssige virkninger, ikke blevet klart fastlagt.

Den centralstimulerende effekt kommer blandt andet til udtryk i øget koncentrationsevne, parathed til at præstere og træffe beslutninger, psykofysisk aktivitet samt undertrykkelse af træthed og fysisk træthed. Den indirekte sympatomimetiske virkning af methylphenidat hos mennesker kan også føre til en stigning i blodtrykket, acceleration af pulsfrekvensen og en reduktion i tonus i bronkialmusklerne. Disse virkninger er normalt ikke særlig udtalte. Methylphenidat kan reducere appetitten og ved høje doser føre til en stigning i kropstemperaturen. Adfærdsstereotyper kan også udløses ved høje doser eller efter længere tids brug.

Befolkning pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modellering og simulering

Populations-PK-modeller blev udviklet for methylphenidat til formuleringer med forlænget og øjeblikkelig frigivelse. Der blev vist lighed på tværs af behandling med depotfrigivelse med hensyn til PD-resultatet.

Modellering og simulering vurderede virkningen af forskelle i PK-profilform mellem forlænget- og formuleringer med øjeblikkelig frigivelse på effektivitet, repræsenteret som SKAMP-score i målpopulationen af børn med ADHD. Resultaterne af analysen understøttede den påståede kliniske non-inferioritet i tidsrammen 12 timer efter dosis for de foreslåede formuleringer med depotfrigivelse sammenlignet med formuleringen med øjeblikkelig frigivelse.

Klinisk virkning og sikkerhedsundersøgelser

Effekten af methylphenidat hydrochlorid blev evalueret i et multicenter, dosisojusteret, dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie udført i 90 børn i et laboratorieklassesværelse. Kvalificerede forsøgspersoner var mænd eller kvinder i alderen 6 til 12 år med en diagnose af kombineret eller uopmærksom ADHD og behov for farmakologisk behandling for deres tilstand. Diagnosen blev udført ved hjælp af skemaet for affektive lidelser og skizofreni (K-SADS), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S; score ≥ 3) og Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS; ≥ 90 . percentil hos hyperaktive personer -impulsiv underskala, uopmærksom underskala eller totalscore). Undersøgelsen begyndte med en 6-ugers åben dosisojusteringsperiode med en initial methylphenidathydrochlorid dosis på 20 mg. Patienterne blev instrueret i at tygge en tablet én gang dagligt om morgenen. Dosis kan titreres ugentligt i trin på 10 til 20 mg indtil en optimal dosis eller den maksimale dosis på 60 mg/dag blev nået. Seksogfirs af de 90 tilmeldte forsøgspersoner gik derefter ind i en 1-uges randomiseret, dobbeltblind, parallel gruppebehandlingsperiode med den individuelt optimerede dosis methylphenidathydrochlorid eller placebo. Ved afslutningen af den dobbeltblindede behandlingsperiode evaluerede laboratorieklasserne og lærerne forsøgspersonernes opmærksomhed og adfærd i løbet af dagen ved hjælp af Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn og Pelham (SKAMP) vurderingsskalaen. Den SKAMP-kombinerede score, målt til 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 og 13 timer efter dosis i løbet af laboratorieklassens dag ved afslutningen af den dobbeltblindede behandlingsperiode, blev brugt til at vurdere den primære og vigtige sekundære effektivitetsparametre. Det primære effektmål var gennemsnittet af behandlingseffekter på tværs af alle tidspunkter som specificeret ovenfor i løbet af klasseværelsesdagen. De vigtigste sekundære effektparametre var begyndelse og varighed af klinisk effekt.

I alt blev 85 forsøgspersoner evalueret med en gennemsnitsalder (standardafvigelse, SD) på 9,6 (1,69) år, både mandlige og kvindelige forsøgspersoner, for enten latinamerikansk eller ikke-latinamerikansk etnicitet, 27,1 % havde uopmærksom ADHD-type og 72,9 % med kombineret ADHD-type, som alle havde en ADHD-RS ved ≥ 90 percentil ved baseline. I alt 39 (43,3 %) forsøgspersoner havde taget tidligere medicin. Den mest almindelige tidligere medicin var centralt virkende sympatomimetika (37,8 %). Methylphenidathydrochlorid var statistisk signifikant bedre end placebo med hensyn til det primære endepunkt. Methylphenidathydrochlorid viste også forbedring i forhold til placebo 0,75, 2, 4 og 8 timer efter dosering. Begyndelsen af virkning for methylphenidathydrochlorid blev bestemt til at være 2 timer efter dosis, og virkningen blev opretholdt gennem 8-timers tidspunktet. SKAMP-underskala-scorer var parallelt med SKAMP-kombinerede score. Hovedresultaterne af de primære og sekundære effektivitetsvariabler opnået fra undersøgelsen er præsenteret i nedenstående tabel (tabel 2).

Tabel 2. Resultater af de primære og vigtigste sekundære effektivitetsvariabler

Endepunkter for effekt	Placebo	Methylphenidathydrochlorid	Behandlingsforskel
Primært slutpunkt: Post-dosis SKAMP- kombinerede resultater ved besøg 9 Gennemsnit over alle post-dosis tidspunkter N	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), $s < 0,001$

LS middelværdi (SE)			
Vigtige sekundære endepunkter:			
Post-dosis SKAMP-kombinerede resultater ved besøg 9			
0,75 timer efter dosis	18,3 (1,60)	10,2 (1,62)	-8,2 (2,28), s < 0,001
2 timer efter dosis	20,3 (1,60)	7,5 (1,62)	-12,8 (2,28), s < 0,001
4 timer efter dosis	19,9 (1,60)	7,6 (1,62)	-12,3 (2,28), s < 0,001
8 timer efter dosis	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-7,8 (2,28), s < 0,001
10 timer efter dosis	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	-3,4 (2,28), s = 0,133
12 timer efter dosis	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-2,9 (2,28), s = 0,206
13 timer efter dosis	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-1,6 (2,28), s = 0,496
Post-dosis PERMP-scores ved besøg 9	43	42	
Gennemsnit over alle post-dosis tidspunkter	103,5 (7,20)	128,0 (7,30)	24,5 (10,25), s = 0,017
N			
LS middelværdi (SE)			

LS: mindste kvadrater; PERMP: Permanent produktmål for ydeevne; SE: standardfejl; SKAMP: Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn og Pelham Rating Scale.

Både Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) og Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)-score blev forbedret i løbet af den åbne dosisojusteringsperiode. Ved slutningen af den åbne fase blev alle forsøgspersoner betragtet som enten meget forbedrede eller meget forbedrede på CGI-I. Forbedringer blev også observeret på ADHD-Rating Scale (RS) under den åbne dosisojusteringsperiode, og de fleste forsøgspersoner blev betragtet som ADHD-RS-responderer. Alle Comprehensive Psychopathological Rating Scales (CPRS) viste et fald i score mellem baseline og besøg 8.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Det aktive stof methylphenidathydrochlorid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra tabletterne med øjeblikkelig frigivelse. På grund af omfattende first-pass metabolisme var den absolutte biotilgængelighed $22 \pm 8\%$ for d-enantiomeren og $5 \pm 3\%$ for l-enantiomeren. Maksimal plasmakonzentration (C_{max}) på ca. 11 ng/ml opnås i gennemsnit 1-2 timer efter administration af 0,30 mg/kg. Arealet under koncentration-tid-kurven (AUC) og C_{max} , er proportionale med dosis.

Efter en enkelt oral dosis på 40 mg methylphenidathydrochlorid under fastende forhold nåede plasmamethylphenidat maksimal koncentration (C_{max}) på et mediantidspunkt på 5 timer efter dosering. Methylphenidat C_{max} og eksponering (AUC) var henholdsvis ca. 12 ng/ml og 112 ng×t/ml.

Efter en enkelt oral dosis på 40 mg under fodrede forhold udviste methylphenidathydrochlorid C_{max} og AUC-værdier på henholdsvis ca. 15 ng/ml og 133 ng×t/ml. Både AUC og C_{max} var også proportionale med dosis mellem dosisområdet 20-40 mg efter en enkelt dosis depottabletter hos raske forsøgspersoner under fodrede forhold.

Der er betydelig inter- og intra-individuel variation i plasmakonzentration.

Mad effekt

Fedtrigt måltid havde ingen effekt på tiden til maksimal koncentration og øgede C_{max} og systemisk eksponering ($AUC_{0-\infty}$) af methylphenidat med ca. 20 % og 4 %, efter en enkelt dosis på 40 mg methylphenidathydrochlorid.

Fordeling

I blodet er methylphenidat og dets metabolitter fordelt mellem plasma (57 %) og erythrocytter (43 %). Binding af methylphenidat og dets metabolitter til plasmaproteiner er lav med 10-33 %. Distributionsvolumen er $2,65 \pm 1,11$ l/kg for d-methylphenidat og $1,80 \pm 0,91$ l/kg for l-methylphenidat.

Biotransformation

Methylphenidat metaboliseres hurtigt og næsten fuldstændigt af carboxylesterasen CES1A1. Det nedbrydes primært til ritalinsyre. Maksimale plasmaniveauer af ritalinsyre nås ca. 2 timer efter dosering med en formulering med øjeblikkelig frigivelse og er 30 til 50 gange højere end for methylphenidat. Halveringstiden for ritalinsyre er ca. det dobbelte af methylphenidat, og den systemiske clearance er $0,17$ l/t/kg. Dette muliggør akkumulering hos patienter med nyreinsufficiens. Da ritalinsyre har ringe eller ingen farmakodynamisk aktivitet, spiller dette en mindre rolle terapeutisk. Kun små mængder af hydroxylerede metabolitter (f.eks. hydroxymethylphenidat og hydroxyritalininsyre) kan påvises. Terapeutisk aktivitet synes hovedsageligt at være begrænset til methylphenidat.

Elimination

Plasmakoncentrationen af methylphenidat falder monofasisk efter oral administration af methylphenidathydrochlorid. Den gennemsnitlige terminale plasmahalveringstid for methylphenidat var ca. 5 timer hos raske frivillige efter en enkelt dosis på 40 mg. Kun små mængder (< 1 %) uændret methylphenidat forekommer i urinen. Det meste af dosis udskilles i urinen som ritalinsyre (60-86 %), formentlig uafhængig af pH.

Der synes ikke at være nogen forskelle i farmakokinetikken af methylphenidat mellem børn med hyperkinetisk disorders/ADHD og raske voksne personer. Eliminationsdata fra patienter med normal nyrefunktion tyder på, at renal elimination af umetaboliseret methylphenidat næsten ikke påvirkes af nedsat nyrefunktion. Renal udskillelse af hovedmetabolitten ritalinsyre kan være reduceret.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kræftfremkaldende egenskaber

I non-kliniske studier af livstidskarcinogenicitet hos rotter og mus blev der kun iagttaget et øget antal maligne levertumorer hos hanmus. Betydningen af dette fund for mennesker er ukendt.

Methylphenidat påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten ved lave multipler af den kliniske dosis.

Graviditet-embryonal/føtal udvikling

Methylphenidat anses ikke for at være teratogent hos rotter og kaniner. Føtal toksicitet (dvs. totalt kuldtab) og maternal toksicitet blev observeret hos rotter ved maternal toksiske doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumpolystyrensulfonat
Povidon (E 1201)
Triacetin (E 1518)
Polyvinylacetat
Natriumlaurylsulfat

Mannitol (E 421)
Xanthangummi (E 415)
Crospovidon (E 1202)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Guargummi (E 412)
Aspartam (E 951)
Citronsyre
Kirsebærsmag
Talkum (E 553b)
Silica, kolloid hydreret
Magnesiumstearat
Polyvinylalkohol
Makrogol
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperaturopbevaringsbetingelser.
Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningsstørrelser: 28 eller 30 depottryggetabletter i en 60 ml HDPE-flaske, inklusive en 2 g tørremiddelbeholder med børnesikret låg (PP).

6.6 Særlige opbevaringsforhold

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 depottryggetabletter)
EU/1/24/1907/004 (20 mg x 28 depottryggetabletter)

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 depottryggetabletter)
EU/1/24/1907/005 (30 mg x 28 depottryggetabletter)

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 depottryggetabletter)
EU/1/24/1907/006 (40 mg x 28 depottryggetabletter)

Muligvis markedsføres ikke alle pakningsstørrelser.

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første godkendelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE LEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne), der er ansvarlige for batchfrigivelse

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON / FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuzulby 20 mg depottygetabletter
methylphenidathydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottygetablet indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam (E 951). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tyggetablet med modificeret udløsning

28 depottygetabletter

30 depottygetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 depottyggetabletter)
EU/1/24/1907/004 (20 mg x 28 depottyggetabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tuzulby 20 mg (*kun til den ydre karton*)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON / FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter
methylphenidathydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottyggetablet indeholder 30 mg methylphenidathydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam (E 951). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

depottyggetablet

28 depottyggetabletter
30 depottyggetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug
Oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. OM NØDVENDIGT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 depottyggetabletter)

EU/1/24/1907/005 (30 mg x 28 depottyggetabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR LEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE
--

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Tuzulby 30 mg

17. UNIK IDENTIFIKATION – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATION - MENNESKELÆSLIGE DATA

PC:
SN:
NN:

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON / FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuzulby 40 mg depottygetablet
methylphenidathydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tyggetablet med depotfrigivelse indeholder 40 mg methylphenidathydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam (E 951). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

depottygetablet

28 depottygetabletter
30 depottygetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug
Oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. OM NØDVENDIGT ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 depottygetabletter)
EU/1/24/1907/006 (40 mg x 28 depottygetabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR LEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE
--

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Tuzulby 40 mg

17. UNIK IDENTIFIKATION – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATION - MENNESKELÆSLIGE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tuzulby 20 mg depottyggetablet

Tuzulby 30 mg depottyggetablet

Tuzulby 40 mg depottyggetablet

methylphenidathydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

- Det sidste afsnit er et særligt afsnit, som et barn eller en ung kan læse.
- 1. Virkning og anvendelse
- 2. Det skal du eller dit barn vide, før du eller dit barn begynder at tage Tuzulby
- 3. Sådan skal du tage Tuzulby
- 4. Bivirkninger
- 5. Opbevaring
- 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tuzulby indeholder det aktive stof methylphenidathydrochlorid. Det tilhører en gruppe lægemidler, som påvirker hjerneaktiviteten.

Tuzulby skal behandle børn og unge i alderen 6 til 17 år med diagnosticeret opmærksomhedsunderskud hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD).

Det bruges i kombination med komplette behandlingsprogrammer (såsom psykologisk, pædagogisk og social terapi), når sådanne programmer alene er utilstrækkelige til at kontrollere ADHD-symptomer. Diagnosen bør stilles i overensstemmelse med kriterierne i Manual of Mental Disorders og bør være baseret på en komplet historik og evaluering af barnet/den unge.

Tuzulby-behandling er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at bruge medicinen skal være baseret på sværhedsgraden og vedvarende symptomer under hensyntagen til barnets/den unges alder.

Tuzulby virker ved at forbedre funktionen af visse dele af hjernen. Selvom det ikke er fuldt udklarlagt, hvordan det aktive stof i Tuzulby virker, menes det at øge niveauet af dopamin, et hormon, der regulerer humør og opmærksomhed. Det gør det ved at blokere proteiner i hjernen, som reabsorberer eller tager dopamin tilbage til nerverne. Dette hjælper med at forbedre opmærksomhed og koncentration og kan hjælpe med at kontrollere impulsiv adfærd.

2. Det skal du eller dit barn vide, før du eller dit barn begynder at tage Tuzulby

Tag ikke Tuzulby, hvis du eller dit barn

- er allergisk over for methylphenidat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- har en overaktiv skjoldbruskkirtel (hyperthyroidisme) eller unormalt høje blodniveauer af skjoldbruskkirtelhormoner (thyrotoksikose)

- tager i øjeblikket monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (et lægemiddel mod depression) eller har taget disse inden for de sidste 14 dage – se 'Anden medicin og Tuzulby'
- har øget tryk i øjet (grøn stær)
- har en tumor i din binyre (fæokromocytom)
- har meget højt blodtryk eller arteriel okklusiv sygdom (forsnævring af blodkarrene)
- har hjerteproblemer (såsom hjerteanfald, alvorlig unormal eller uregelmæssig hjerterytme (arytmi) eller lidelser forårsaget af kanaler, der kontrollerer elektrisk aktivitet (kanalopati), smerter og ubehag i brystet (angina), hjertesvigt, hjertesygdom, skader på hjertemusklens [cardiomyopathy])
- har haft et problem med blodkarrene i din hjerne - såsom et slagtilfælde, hævelse og svækkelse af en del af et blodkar (aneurisme), snævre eller blokerede blodkar eller betændelse i blodkarrene (vaskulitis)
- har eller har haft psykiske problemer såsom:
 - svær depression, selvmordstanker
 - spiseforstyrrelse, såsom anorexia nervosa eller anden anorektisk lidelse
 - psykose (en alvorlig psykisk lidelse, hvor en person mister evnen til at genkende virkeligheden eller forholde sig til andre), psykopatisk eller borderline personlighedsforstyrrelse
 - svær stemningslidelse, mani
 - utilstrækkeligt kontrolleret nuværende eller tidligere diagnosticeret svær og episodisk bipolar lidelse.

Tag ikke methylphenidat, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn. Hvis du er i tvivl, så tal med din læge eller apoteket, før du tager methylphenidat.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, før du tager Tuzulby, hvis du:

- Langtidsbrug hos børn og unge: re-evaluering af lægemidlets langsigtede anvendelighed til at vurdere patientens funktion
- Hjerter-kar-sygdom: tilstande, der påvirker hjertet og blodcirkulationen, inklusive enhver familiehistorie med pludselig eller uforklarlig død eller alvorlige hjerterytme-problemer. Din læge vil foretage en omhyggelig vurdering, før du påbegynder behandling med Tuzulby, inklusive tests og en gennemgang af din og din families sygehistorie for at tjekke for hjertesygdomme eller alvorlige hjerterytme-problemer. Din læge vil også kontrollere dit blodtryk og din puls regelmæssigt under behandlingen, især når du justerer dosis, og mindst hver 6. måned.
- Der har været rapporter om pludselig død hos børn, der tager stimulanser i normale doser, især dem med alvorlige hjerteproblemer eller strukturelle hjerteabnormiteter. Stimulerende medicin anbefales ikke til børn eller teenagere med kendte alvorlige hjertesygdomme, da disse kan øge risikoen for pludselig død.
- Hvis du udvikler symptomer på hjertesygdom under behandling med Tuzulby, såsom hjertebanken, brystmerter under træning, besvimelse eller åndenød, skal du straks fortælle det til din læge.
- Cerebrovaskulære lidelser; neurologiske tegn og symptomer bør vurderes efter påbegyndelse af behandling med methylphenidat.
- Psykiatriske lidelser; de skal overvåges ved hver dosisjustering.
- Forværring af psykotiske eller maniske symptomer.
- Opståen af nye psykotiske eller maniske symptomer.
- Aggressiv eller fjendtlig adfærd.
- Selvmordstendens.
- Tics.
- Angst, agitation eller spænding.
- Form for bipolære lidelser.
- Indvirkninger på vækst.
- Anfald.
- Misbrug og ulovlig anvendelse.
- Seponering
- Hvis du eller dit barn udvikler sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal du kontakte lægen.

Lægen kan overveje at stoppe behandlingen med Tuzulby.

Under behandlingen kan drengebørn og unge uventet opleve forlængede erektioner. Dette kan være smertefuldt og kan forekomme når som helst. Det er vigtigt at kontakte din læge med det samme, hvis din erektion varer længere end 2 timer, især hvis dette er smertefuldt.

Fortæl det til din læge eller på apoteket, hvis noget af ovenstående gælder for dig, før du starter behandlingen. Dette skyldes, at methylphenidat kan forværre disse problemer. Din læge vil gerne overvåge, hvordan medicinen påvirker dig.

Hvis Tuzulby ikke bruges korrekt, kan dette forårsage unormal adfærd. Det kan også betyde, at du begynder at blive afhængig af medicinen. Fortæl din læge, hvis du nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig medicin eller ulovlige stoffer.

Kontroller, som din læge vil foretage, før du begynder at tage methylphenidat

Disse kontroller skal afgøre, om methylphenidat er den rigtige medicin for dig. Din læge vil tale med dig om:

- anden medicin, du tager
- om der er nogen familiehistorie med pludselig uforklarlig død
- andre medicinske problemer (såsom hjerteproblemer), du eller din familie måtte have
- hvordan du har det, såsom at føle dig høj eller lav, har mærkelige tanker, eller hvis du har haft nogen af disse følelser tidligere
- om der er en familiehistorie med 'tics' (svært at kontrollere, gentagne trækninger i nogen dele af kroppen eller gentagne lyde og ord)
- eventuelle mentale helbreds- eller adfærdsproblemer, du eller andre familiemedlemmer nogensinde har haft. Din læge vil tale med dig, om du er i risiko for at få humørsvingninger (fra at være manisk til at være deprimeret kaldet 'bipolar lidelse'). De vil tjekke din mentale helbredshistorie og tjekke, om nogen i din familie har en historie med selvmord, bipolar lidelse eller depression.

Det er vigtigt, at du giver så mange oplysninger, som du kan. Dette vil hjælpe din læge med at beslutte, om methylphenidat er den rigtige medicin for dig. Din læge kan beslutte, at andre medicinske test er nødvendige, før du begynder at tage denne medicin.

Anvendes til voksne og ældre patienter

Methylphenidat er ikke indiceret til brug hos voksne med ADHD.

Methylphenidat bør ikke anvendes til ældre patienter.

Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået i denne aldersgruppe.

Anvendes til børn under 6 år

Methylphenidat bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og effekt er ikke blevet fastslået i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tuzulby

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Methylphenidat kan påvirke, hvor godt andre lægemidler virker eller kan forårsage bivirkninger, når det bruges i kombination med visse lægemidler. Det kan derfor være nødvendigt at ændre dosis af lægemidlet eller at stoppe helt med lægemidlet, hvis du tager andre lægemidler. Kontakt din læge eller dit apotek, før du tager methylphenidat, hvis du tager:

- andre lægemidler mod depression
- lægemidler mod alvorlige psykiske problemer (f.eks. mod skizofreni)
- lægemidler mod epilepsi
- lægemidler, der bruges til at reducere eller øge blodtrykket
- nogle hoste- og forkølelsesmidler, som indeholder lægemidler, der kan påvirke blodtrykket. Det er vigtigt at tjekke med dit apotek, når du køber nogle af disse produkter
- lægemidler, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper
- alkohol
- lægemidler, der virker som central alfa-2-agonist (f.eks. clonidin)

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt nogen lægemidler, du tager, er inkluderet på listen ovenfor, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet, før du tager methylphenidat.

At blive opereret

Fortæl det til din læge, hvis du skal opereres. Du bør ikke tage methylphenidat på dagen for din operation, hvis en bestemt type bedøvelse anvendes (halogenerede anæstetika). Dette skyldes, at der er risiko for en pludselig stigning i blodtryk og puls under operationen.

Narkotikatest

Dette lægemiddel kan give et positivt resultat, når der testes for stofbrug. Dette inkluderer test brugt i sport.

Brug af Tuzulby sammen med mad, drikke og alkohol

Drik ikke alkohol, mens du tager dette lægemiddel. Alkohol kan forværre bivirkningerne af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Methylphenidat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre din læge mener, at fordelene ved at tage denne medicin opvejer risiciene for det ufødte barn.

Du må ikke amme, mens du tager Tuzulby, medmindre din læge har bedt dig om det.

Hvis du ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kørsel eller brug af maskiner

Du kan føle dig svimmel, have problemer med at fokusere eller have sløret syn, når du tager methylphenidat. Hvis disse sker, kan det være farligt at gøre ting såsom at køre bil, bruge maskiner, cykle eller klatre i træer.

Dette lægemiddel indeholder aspartam

Hver 20 mg tablet indeholder 6,1 mg aspartam (E 951).

Hver 30 mg tablet indeholder 9,1 mg aspartam (E 951).

Hver 40 mg depottyggetablet indeholder 12,2 mg aspartam (E 951) i hver tablet. Aspartam er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri, en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin opbygges, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dette lægemiddel indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tyggetabletter med modificeret frigivelse, det vil sige i det væsentlige 'natriumfri'.

3. Sådan skal du tage Tuzulby

Tag altid denne medicin nøjagtigt som din læge har fortalt dig. Spørg din læge eller apotek, hvis du er i tvivl.

Behandlingen skal være under tilsyn af en specialist i adfærdsforstyrrelser i barndommen.

- Din læge vil normalt starte behandlingen med en lav dosis (20 mg) og øge den gradvist efter behov. Den maksimale daglige dosis er 60 mg.
- Hvis du allerede tager methylphenidat med øjeblikkelig frigivelse, kan din læge ordinere en tilsvarende dosis Tuzulby (depot-methylphenidat) i stedet for.
- Tag Tuzulby én gang dagligt. Tuzulby kan tages med eller uden mad. Tuzulby er en depottyggetablet. Det betyder, at efter indtagelse af tabletten frigives medicinen til din krop i løbet af dagen.
- Tabletterne skal tygges.

- At tage methylphenidat sammen med mad kan hjælpe med at stoppe mavesmerter, kvalme eller kvalme.
- Tuzulby tyggetabletterne på 20 mg og 30 mg er delekærv og kan skæres. Tuzulby 20 mg og 30 mg kan opdeles i lige store doser.

Slug ikke tørremiddelbeholderen, der findes i flasken.

Langtidsbehandling

Hvis du tager Tuzulby i mere end et år, bør din læge holde pause i behandlingen i kort tid for at kontrollere, om medicinen stadig er nødvendig. Dette kan planlægges i en skoleferie. Forbedringer, der ses, når du tager medicinen, kan fortsætte, når medicinen er stoppet.

Hvis du har taget for meget Tuzulby

Indtagelse af for meget Tuzulby kan føre til alvorlige bivirkninger, der involverer nervesystemet. Hvis du tager for meget medicin, skal du straks tale med en læge eller ringe til en ambulance. Fortæl dem, hvor meget af medicinen du har taget.

Tegn på en overdosis kan omfatte: at være syg, ophidset, rysten, øgede ukontrollerede bevægelser, muskeltrækninger, anfald (kan blive efterfulgt af koma), følelse af meget glad, forvirret, se, føle eller høre ting, der ikke er ægte (hallucinationer), svedtendens, rødmen, hovedpine, høj feber, ændringer i hjerterytmen (langsom, hurtig eller ujævn), forhøjet blodtryk, udvidede pupiller, tør næse og mund, muskelspasmer, feber, rødbrun urin, som kan være mulige tegn på unormal nedbrydning af muskler (rabdomyolyse). Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Tuzulby

Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Hvis du glemmer en dosis, skal du vente, indtil det er tid til den næste dosis.

Hvis du holder op med at tage Tuzulby

Hvis du pludselig holder op med at tage denne medicin, kan ADHD-symptomerne komme tilbage, eller der kan opstå uønskede virkninger såsom depression. Din læge vil måske gradvist reducere mængden af medicin, der tages hver dag, før den stopper helt. Tal med din læge, før du stopper med at tage Tuzulby.

Spørg lægen eller apoteket, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette produkt.

4. Bivirkninger

Som al anden medicin kan denne medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Din læge vil tale med dig om disse bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du har nogen af nedenstående bivirkninger, skal du straks søge læge:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ujævn hjerterytme (hjerteranken, takykardi, arytmi).
- humørsvingninger eller humørsvingninger eller ændringer i personligheden.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- tænker på eller har lyst til at begå selvmord (selvmordstendens).
- selvmord.
- at føle eller høre ting, der ikke er virkelige, er disse tegn på psykose.
- ukontrolleret tale og kropsbevægelser (Tourettes), følelsesmæssig tomhed.
- tegn på allergi såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse af ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, åndenød, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, nældefeber, kløe.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- føler sig usædvanlig ophidset, overaktiv og uhæmmet (mani).

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- hjerteanfald, myokardieinfarkt.
- anfald (anfald, kramper epilepsi).
- hudafskalning eller lilla røde pletter, erythema multiforme.
- muskelspasmer, som du ikke kan kontrollere, påvirker dine øjne, hoved, nakke, krop og nervesystem - på grund af en midlertidig mangel på blodforsyning til hjernen.
- lammelse eller problemer med bevægelse og syn, talebesvær; disse kan være tegn på problemer med blodkarrene i din hjerne.
- fald i antallet af blodlegemer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader), hvilket kan gøre dig mere tilbøjelig til at få infektioner, og få dig til at bløde og få blå mærker lettere og reducere antallet af hvide blodlegemer.
- en pludselig stigning i kropstemperaturen, meget højt blodtryk og alvorlige kramper ('malignt neuroleptikasyndrom'). Det er ikke sikkert, at denne bivirkning er forårsaget af methylphenidat eller andre lægemidler, der kan tages i kombination med methylphenidat.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- uønskede tanker, der bliver ved med at vende tilbage.
- uforklarlig besvimelse, brystsmerte, åndenød; disse kan være tegn på hjerteproblemer.
- manglende evne til at kontrollere udskillelsen af urin (inkontinens).
- krampe i kæbemusklerne, der gør det svært at åbne munden (trismus).
- stammen.

Hvis du har nogen af ovenstående bivirkninger, skal du straks søge læge.

Andre bivirkninger omfatter følgende. Fortæl det til lægen eller apoteket, hvis de bliver alvorlige:

Meget almindelig (påvirker mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat appetit.
- hovedpine.
- føle sig nervøs (nervøsitet).
- ikke at kunne sove (søvnløshed).
- kvalme.
- tør mund.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ledsmerter (artralgi).
- høj temperatur (feber).
- usædvanligt hårtab eller udtynding.
- føler sig usædvanlig søvnig eller døsigt.
- tab af appetit (anoreksi).
- panikanfald.
- nedsat sexlyst.
- tandpine.
- overdreven tænderskæren (bruxisme).
- nasopharyngitis.
- kløe, udslæt eller hævede røde kløende udslæt (nældefeber).
- overdreven svedtendens.
- hoste, ondt i halsen eller næse- og halsirritation, åndenød eller brystsmerte.
- ændringer i blodtryk (normalt højt blodtryk, hurtig hjerterytme (takykardi), kolde hænder og fødder).
- rysten eller skælven, svimmelhed, bevægelser, som du ikke kan kontrollere, at være usædvanlig aktiv.
- følelse af aggressiv, ophidset, angst, deprimeret, irriteret og unormal adfærd, søvnproblemer, træthed.

- mavesmerter, diarré, kvalme, ubehag i maven og kvalme.
- Disse forekommer normalt i begyndelsen af behandlingen og kan reduceres ved at tage medicinen sammen med mad.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forstoppelse.
- ubehag i brystet.
- blod i urinen (hæmaturi).
- dobbeltsyn eller sløret syn (diplopi).
- muskelsmerter, muskeltrækninger, muskelspændinger.
- stigninger i leverprøveresultater (set i en blodprøve).
- vrede, følelse af rastløshed eller gråd, overdreven bevidsthed om omgivelserne, spænding.
- sedation, nedsat appetit.
- eksfolierende tilstande.
- hjertemislyd.
- tørre øjne.

Sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- ændringer i sexlyst.
- føle sig desorienteret.
- udvidede pupiller, problemer med at se.
- angina pectoris.
- hævelse af brysterne hos mænd (gynækomasti).
- rødme af huden, rødt hævet hududslæt.
- obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD) (herunder uimodståelig trang til at rive kropshår ud, pilleri i huden, gentagne uønskede tanker, følelser, billeder eller drifter i hovedet (tvangstanker), udførelse af gentagne adfærdsmønstre eller mentale ritualer (tvangshandlinger)).

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer)

- hjerteanfald.
- pludselig død.
- muskelkramper.
- små røde mærker på huden.
- betændelse eller blokerede arterier i hjernen.
- unormal leverfunktion inklusive leversvigt og koma.
- ændringer i testresultater - herunder lever- og blodprøver.
- selvmordsforsøg, unormal tænkning, mangel på følelser eller følelser.
- fingre og tæer føles følelsesløse, prikkende og skifter farve (fra hvid til blå, derefter rød), når det er koldt ('Raynauds fænomen').

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

- migræne.
- meget høj feber.
- langsomme, hurtige eller ekstra hjerteslag.
- et stort anfald ('grand mal-kramper'), migræne.
- at tro på ting, der ikke er sande, forvirring, vrangforestillinger.
- kraftige mavesmerter, ofte med kvalme og kvalme.
- problemer med hjernens blodkar (slagtilfælde, cerebral arteritis eller cerebral okklusion).
- erektil dysfunktion, permanente erektioner, som nogle gange er smertefulde, eller hyppigere erektioner.
- blodlegemeforstyrrelser (forøget og nedsat).
- overdreven ukontrolleret snak.
- pancytopeni.
- forhøjet tryk i øjet.
- øjensygdomme, som kan forårsage nedsat syn på grund af skade på synsnerven (glaukom).
- næseblod

Indvirkning på vækst

Når det bruges i mere end et år, kan methylphenidat forårsage nedsat vækst hos nogle børn og unge. Dette påvirker mindre end 1 ud af 10 børn.

- Der kan være manglende vægtøgning eller højdevækst.
- Din læge vil nøje overvåge din højde og vægt, samt hvor godt du spiser.
- Hvis du ikke vokser som forventet, kan din behandling med methylphenidat stoppe i kort tid.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indrapportere bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem, der er anført i Appendiks V. Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden ved dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tuzulby indeholder:

- Det aktive stof er methylphenidathydrochlorid.

Hver 20 mg tyggetablet indeholder 20 mg methylphenidathydrochlorid.

Hver 30 mg tyggetablet indeholder 30 mg methylphenidathydrochlorid.

Hver 40 mg tyggetablet indeholder 40 mg methylphenidathydrochlorid.

- De øvrige indholdsstoffer er natriumpolystyrenesulfonat, povidon (E 1201), triacetin (E 1518), polyvinylacetat, natriumlaurylsulfat, mannitol (E 421), xanthan (E 415), crospovidon (E1202), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), guar gummi (E 412), aspartam (E 951), citronsyre, kirsebæraroma, talkum (E 553b), kolloid silica, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, macrogol, polysorbat 80 (E 433).

Udseende og pakningsstørrelser

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter er plettede, råhvide, 6,8 x 14,7 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "N2" "N2" på den ene side og i to dele på den anden side.

Tyggetabletten kan deles i lige store doser.

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter er plettede, råhvide, 7,7 X 16,8 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "N3" "N3" på den ene side og i to dele på den anden side.

Tyggetabletten kan deles i lige store doser.

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter er plettede, råhvide, 8,5 x 18,5 mm kapselformet overtrukne tabletter, præget med "NP14" på den ene side og almindelig på den anden side.

Tuzulby fås i en flaske med en 2 g tørremiddelbeholder med et børnesikret låg indeholdende 28 eller 30 tyggetabletter med modificeret frigivelse.

Muligvis markedsføres ikke alle pakningsstørrelser.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien
Tlf.: +34 93 602 24 21
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Fremstiller

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tel:+420 495 736 145

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tlf.: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands BV
Tlf.: +31 70 208 5211

Eesti

Neruaxpharm Pharmaceuticals, SL
Tlf.: +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 Spanien, SLU
Tlf.: +34 93 602 24 21

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. zoologicz. have
Tlf.: +48 783 423 453

France

Neuraxpharm Frankrig

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda

Tlf: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tlf.: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

Neuraxpharm Italy SpA
Tlf.: +39 0736 980619

Κύπρος

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

Latvija

Laboratorios Lesvi, SL
Tlf.: +34 93 602 24 21

Tlf.: +351 910 259 536

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Bohemia sro
Tlf.: +421 255 425 562

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret. {MM/ ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.