

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 20 mg metilfenidatklorida što odgovara 17,30 mg metilfenidata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 6,1 mg aspartama (E 951).

Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 30 mg metilfenidatklorida što odgovara 25,95 mg metilfenidata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom :

Jedna tableta sadrži 9,15 mg aspartama (E 951).

Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 40 mg metilfenidatklorida što odgovara 34,59 mg metilfenidata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom :

Jedna tableta sadrži 12,2 mg aspartama (E 951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem.

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 6,8 x 14,7 mm, s utisnutim oznakama „N2” i „N2” na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta za žvakanje se može razdijeliti na jednake doze.

Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 7,7 x 16,8 mm, s utisnutim oznakama „N3” i „N3” na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta za žvakanje se može razdijeliti na jednake doze.

Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 8,5 x 18,5 mm, s utisnutim oznakama „NP14” na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tuzulby je indiciran kao dio sveobuhvatnog programa liječenja deficita pažnje / hiperaktivnog poremećaja (engl. *attention-deficit / hyperactivity disorder*, ADHD) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina kada se primjena samo psihoedukativnih mjera liječenja pokaže nedostatna. Liječenje mora biti pod nadzorom specijalista za poremećaje ponašanja u dječjoj dobi. Dijagnozu treba postaviti prema kriterijima četvrtog izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-IV) ili prema desetoj reviziji smjernica Međunarodne klasifikacije bolesti, (ICD-10) i treba se temeljiti na potpunoj anamnezi i procjeni bolesnika. Dijagnoza se ne može postaviti samo na temelju prisutnosti jednog ili više simptoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom stručnjaka za poremećaje ponašanja u dječjoj/adolescentnoj dobi.

Doziranje

Tuzulby tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem sastoje se od komponente s trenutnim oslobađanjem (30% doze, koja osigurava brzi početak djelovanja) i komponente s produljenim oslobađanjem (70% doze, koja je osmišljena za održavanje terapijske razine u plazmi tijekom duljeg razdoblja). Ovaj lijek osmišljen je za postizanje terapijskih razina u plazmi tijekom razdoblja od otprilike 8 sati nakon primjene (vidjeti također dio 5.2).

Titracija doze

Na početku liječenja metilfenidatom potrebno je pažljivo titrirati dozu. Titriranje doze treba započeti najnižom mogućom dozom.

Mogu biti dostupni drugi lijekovi koji sadrže metilfenidat u drugim jačinama.

Tuzulby, primijenjen kao jedna doza, osigurava usporedivu ukupnu izloženost metilfenidatu u usporedbi s istom ukupnom dozom formulacije s trenutnim oslobađanjem koja se daje dva puta dnevno.

Preporučena doza lijeka Tuzulby trebala bi biti jednaka ukupnoj dnevnoj dozi formulacije s trenutnim oslobađanjem, i ne smije premašiti ukupnu dozu od 60 mg. Primjeri su navedeni u donjoj tablici.

Doza metilfenidata s trenutnim oslobađanjem	Doza lijeka Tuzulby
10 mg metilfenidata dva puta dnevno	20 mg jedanput dnevno
15 mg metilfenidata dva puta dnevno	30 mg jedanput dnevno
20 mg metilfenidata dva puta dnevno	40 mg jedanput dnevno
30 mg metilfenidata dva puta dnevno	60 mg jedanput dnevno

Liječenje hiperkinetičkih poremećaja/ADHD-a u djece i adolescenata (u dobi od 6 do manje od 18 godina)

Za bolesnike u dobi od 6 do manje od 18 godina, preporučena početna doza je 20 mg peroralno jedanput dnevno ujutro. Doza se može titrirati na više ili na niže u tjednim intervalima, u koracima od 10 mg, 15 mg ili 20 mg. Doze od 10 mg i 15 mg mogu se postići lomljenjem na pola tableta od 20 mg odnosno 30 mg koje imaju razdjelnu crtu koja to omogućuje. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku zasebno, u skladu s njegovim potrebama liječenja i odgovorom.

Maksimalna dnevna doza metilfenidata je 60 mg za liječenje djece i adolescenata (u dobi od 6 do manje od 18 godina) s ADHD-om.

Dugotrajna (više od 12 mjeseci) primjena kod djece i adolescenata (u dobi od 6 do manje od 18 godina)

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom ne bi trebalo i ne mora biti neograničeno. Liječenje metilfenidatom obično se prekida tijekom ili nakon puberteta. Liječnik koji odluči koristiti metilfenidat tijekom duljeg razdoblja (dulje od 12 mjeseci) u djece i adolescenata (u dobi od 6 do manje od 18 godina) s ADHD-om treba periodički ponovno procijeniti dugoročnu korist primjene

lijeka za pojedinog bolesnika s probnim razdobljima bez uzimanja lijeka kako bi procijenio funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporuča se ukidanje metilfenidata barem jednom godišnje kako bi se procijenilo djetetovo stanje (po mogućnosti tijekom školskih praznika). Poboljšanje može biti održano kada se lijek privremeno ili trajno prekine.

Smanjenje doze i prekid

Liječenje se mora prekinuti ako se simptomi ne poboljšaju nakon odgovarajuće prilagodbe doze tijekom razdoblja od mjesec dana. Ako dođe do paradoksalnog pogoršanja simptoma ili drugih ozbiljnih nuspojava, dozu treba smanjiti ili prekinuti primjenu.

Posebne populacije

Odrasle osobe

Metilfenidat nije namijenjen za primjenu u odraslih osoba s ADHD-om. Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u ovoj dobnoj skupini.

Starije osobe

Metilfenidat se ne smije primjenjivati u starijih osoba. Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u ovoj dobnoj skupini.

Oštećenje funkcije jetre

Metilfenidat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Metilfenidat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Metilfenidat se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost metilfenidata u ovoj dobnoj skupini nije ustanovljena.

Način primjene

Tuzulby je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tuzulby se uzima peroralno jedanput dnevno ujutro, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Tuzulby se mora žvakati, a ne gutati cijeli ili drobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Glaukom
- Feokromocitom
- Tijekom liječenja inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) ili unutar najmanje 14 dana od prekida uzimanja tih lijekova, zbog rizika od hipertenzivne krize (vidjeti dio 4.5.)
- Hipertireoza ili tireotoksikoza
- Dijagnoza ili anamneza teške depresije, anoreksije nervoze/anoreksičnih poremećaja, suicidalnih sklonosti, psihotičnih simptoma, teških poremećaja raspoloženja, manije, shizofrenije, psihopatskog/graničnog poremećaj osobnosti
- Dijagnoza ili anamneza teškog i epizodnog (tip 1) bipolarnog (afektivnog) poremećaja (koji nije dobro kontroliran)
- Od ranije postojeći kardiovaskularni poremećaji uključujući tešku hipertenziju, zatajenje srca, arterijsku okluzivnu bolest, anginu, hemodinamski značajnu kongenitalnu bolest srca, kardiomiopatije, infarkt miokarda, potencijalno po život opasne aritmije i kanalopatije (poremećaji uzrokovani disfunkcijom ionskih kanala)(vidjeti dio 4.4)

- Od ranije postojeći cerebrovaskularni poremećaji, cerebralna aneurizma, vaskularne abnormalnosti uključujući vaskulitis ili moždani udar ili poznati čimbenici rizika za cerebrovaskularne poremećaje

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Odluka o liječenju lijekom Tuzulby mora se zasnivati na vrlo temeljitoj procjeni težine i kroničnosti djetetovih/adolescentovih simptoma s obzirom na njegovu dob.

Probir prije liječenja

Prije propisivanja potrebno je provesti početnu procjenu kardiovaskularnog statusa bolesnika, uključujući krvni tlak i srčanu frekvenciju. Sveobuhvatna povijest bolesti bolesnika treba dokumentirati istodobne lijekove, prošle i sadašnje medicinske i psihijatrijske komorbiditete ili simptome, obiteljsku anamnezu iznenadne srčane ili nerazjašnjene smrti ili maligne aritmije, točno bilježenje visine i težine prije liječenja na krivuljama rasta (vidjeti dio 4.3).

Dugotrajna primjena (više od 12 mjeseci) u djece i adolescenata

Sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene metilfenidata nije sustavno procijenjena u kontroliranim ispitivanjima. Liječenje metilfenidatom ne bi trebalo i ne mora biti neograničeno. Liječenje metilfenidatom obično se prekida tijekom ili nakon puberteta. Bolesnici na dugotrajnoj terapiji (tj. dulje od 12 mjeseci) moraju imati pažljivo kontinuirano praćenje u skladu sa smjernicama u dijelovima 4.2 i 4.4 za kardiovaskularni status, rast, apetit, razvoj *de novo* ili pogoršanje već postojećih psihijatrijskih poremećaja. Psihijatrijski poremećaji koje treba pratiti opisani su u nastavku, a uključuju (između ostalih) motoričke ili vokalne tikove, agresivno ili neprijateljsko ponašanje, agitaciju, anksioznost, depresiju, psihozu, maniju, iluzije, razdražljivost, nedostatak spontanosti, povlačenje i pretjerana perseveracija.

Liječnik koji odluči koristiti metilfenidat tijekom duljeg razdoblja (preko 12 mjeseci) u djece i adolescenata s ADHD-om treba periodički ponovno procijeniti dugoročnu korist primjene lijeka za svakog bolesnika zasebno, s probnim razdobljima bez uzimanja lijeka kako bi procijenio funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije. Preporuča se ukidanje primjene metilfenidata barem jednom godišnje kako bi se procijenilo stanje djeteta/adolescenta (po mogućnosti tijekom školskih praznika). Poboljšanje može biti održano kada se lijek privremeno ili trajno prekrine.

Kardiovaskularni status

Bolesnici kod kojih se razmatra uvođenje liječenja stimulansima trebaju imati detaljnu anamnezu (uključujući procjenu obiteljske anamneze s obzirom na iznenadne događaje srčane ili neobjašnjive smrti ili maligne aritmije) i fizički pregled kako bi se procijenila prisutnost srčane bolesti te bi trebali imati dodatnu procjenu specijaliste kardiologa ako početni nalazi ukazuju na takvu anamnezu ili bolest. Bolesnici koji tijekom liječenja metilfenidatom razviju simptome kao što su palpitacije, bol u prsištu pri naporu, neobjašnjivu sinkopu, dispneju ili druge simptome koji upućuju na srčanu bolest, trebaju proći hitnu specijalističku kardiološku obradu.

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja metilfenidata u djece i adolescenata s ADHD-om pokazale su da bolesnici koji koriste metilfenidat mogu obično doživjeti promjene u dijastoličkom i sistoličkom krvnom tlaku za više od 10 mmHg u odnosu na kontrolnu skupinu. Kratkoročne i dugoročne kliničke posljedice ovih kardiovaskularnih učinaka u djece i adolescenata nisu poznate, ali se ne može isključiti mogućnost kliničkih komplikacija kao rezultat učinaka primijećenih u podacima iz kliničkih ispitivanja. Potreban je oprez u liječenju bolesnika čija bi osnovna medicinska stanja mogla biti ugrožena porastom krvnog tlaka ili srčane frekvencije. Vidjeti dio 4.3 za stanja u kojima je liječenje metilfenidatom kontraindicirano.

Kardiovaskularni status treba pažljivo pratiti. Krvni tlak i puls treba zabilježiti na centilnoj krivulji pri svakoj prilagodbi doze, a zatim najmanje svakih 6 mjeseci.

Iznenadna smrt i već postojeće strukturne abnormalnosti srca ili drugi ozbiljni srčani poremećaji

Zabilježena je iznenadna smrt povezana s upotrebom stimulansa središnjeg živčanog sustava (SZS) u uobičajenim dozama u djece i adolescenata, od kojih su neka imala strukturne srčane abnormalnosti ili druge ozbiljne probleme sa srcem. Iako neki ozbiljni srčani problemi sami po sebi mogu dovesti do povećanog rizika od iznenadne smrti, stimulansi se ne preporučuju u djece ili adolescenata s poznatim srčanim strukturnim abnormalnostima, kardiomiopatijom, ozbiljnim poremećajima srčanog ritma ili drugim ozbiljnim srčanim problemima koji ih mogu dovesti do povećane vulnerabilnosti na simpatomimetičke učinke stimulansa.

Zloporaba i kardiovaskularni događaji

Zloporaba stimulansa SZS-a može biti povezana s iznenadnom smrću i drugim ozbiljnim kardiovaskularnim nuspojavama.

Cerebrovaskularni poremećaji

Vidjeti dio 4.3 za cerebrovaskularna stanja u kojima je liječenje metilfenidatom kontraindicirano. Nakon početka liječenja metilfenidatom, bolesnike s dodatnim čimbenicima rizika (kao što su kardiovaskularne bolesti u anamnezi, istodobna primjena lijekova koji povišuju krvni tlak) potrebno je pri svakom pregledu procijeniti na neurološke znakove i simptome.

Čini se da je cerebralni vaskulitis vrlo rijetka idiosinkratična reakcija na izloženost metilfenidatu. Malo je dokaza koji upućuju na to da se mogu identificirati bolesnici s većim rizikom, a početna pojava simptoma može biti prvi pokazatelj podležeg kliničkog problema. Rana dijagnoza, temeljena na visokom indeksu sumnje, može omogućiti brzo ukidanje metilfenidata i rano liječenje. Dijagnozu stoga treba razmotriti kod svakog bolesnika koji tijekom terapije metilfenidatom razvije nove neurološke simptome koji su u skladu s cerebralnom ishemijom. Ovi simptomi mogu uključivati jaku glavobolju, utrnulost, slabost, paralizu i oštećenje koordinacije, vida, govora, jezičnih sposobnosti ili pamćenja.

Psihijatrijski poremećaji

Komorbiditet psihijatrijskih poremećaja kod ADHD-a čest je i treba ga uzeti u obzir pri propisivanju stimulansa. U slučaju novih psihijatrijskih simptoma ili egzacerbacije već postojećih psihijatrijskih poremećaja, metilfenidat se ne smije davati osim ako dobrobit nije veća od rizika za bolesnika.

Razvoj novih ili pogoršanje postojećih psihijatrijskih poremećaja treba pratiti pri svakoj prilagodbi doze, zatim najmanje svakih 6 mjeseci i pri svakoj posjeti. Možda će biti potrebno prekinuti liječenje.

Pogoršanje već postojećih psihotičnih ili maničnih simptoma

U psihotičnih bolesnika primjena metilfenidata može pogoršati simptome poremećaja ponašanja i poremećaja mišljenja.

Pojava novih psihotičnih ili maničnih simptoma

Psihotični simptomi nastali tijekom liječenja (vizualne/taktilne/slušne halucinacije i iluzije) ili manija u djece i adolescenata bez prethodne anamneze psihotične bolesti ili manije može biti uzrokovana metilfenidatom u uobičajenim dozama (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave manični ili psihotični simptomi, potrebno je razmotriti moguću uzročnu ulogu metilfenidata, a možda će biti potrebno prekinuti liječenje.

Agresivno ili neprijateljsko ponašanje

Liječenje stimulansima može uzrokovati pojavu ili pogoršanje postojećeg agresivnog ili neprijateljskog ponašanja. Bolesnike liječene metilfenidatom potrebno je pomno nadzirati zbog moguće pojave ili pogoršanja agresivnog ili neprijateljskog ponašanja na početku liječenja, pri svakoj prilagodbi doze, a potom najmanje svakih 6 mjeseci i prilikom svakog posjeta. Liječnici bi trebali

procijeniti potrebu za prilagodbom režima liječenja u bolesnika s promjenama u ponašanju imajući na umu da će možda biti prikladno provesti titraciju naviše ili naniže.

Sklonost samoubojstvu

Bolesnike u kojih se tijekom liječenja ADHD-a pojave suicidalne ideje ili ponašanja ili se pogoršaju postojeće, treba odmah pregledati njihov liječnik. Treba razmotriti mogućnost egzacerbacije podležeg psihijatrijskog stanja i mogućnost uzročne uloge liječenja metilfenidatom. Možda će biti potrebno liječiti podležeg psihijatrijsko stanje, odnosno razmotriti moguću potrebu prekida uzimanja metilfenidata.

Tikovi

Metilfenidat je povezan s pojavom ili pogoršanjem motoričkih i verbalnih tikova. Zabilježeno je i pogoršanje Touretteovog sindroma. Prije primjene metilfenidata treba procijeniti obiteljsku anamnezu i provesti kliničku procjenu tikova ili Touretteovog sindroma u djece. Tijekom liječenja metilfenidatom bolesnike treba redovito nadzirati zbog moguće pojave ili pogoršanja tikova. Praćenje treba biti pri svakoj prilagodbi doze, a zatim najmanje svakih 6 mjeseci ili pri svakoj posjeti.

Anksioznost, agitacija ili napetost

Metilfenidat je povezan s pogoršanjem već postojeće anksioznosti, agitacije ili napetosti. Klinička procjena anksioznosti, agitacije ili napetosti trebala bi prethoditi primjeni metilfenidata, a tijekom liječenja bolesnike je potrebno redovito pratiti zbog moguće pojave ili pogoršanja ovih simptoma, i to pri svakoj prilagodbi doze, a zatim najmanje svakih 6 mjeseci ili prilikom svake posjete.

Oblici bipolarnog poremećaja

Potreban je poseban oprez pri korištenju metilfenidata za liječenje ADHD-a u bolesnika s komorbidnim bipolarnim poremećajem (uključujući neliječeni bipolarni poremećaj tipa 1 ili druge oblike bipolarnog poremećaja) zbog bojazni od mogućeg precipitiranja mješovitih/maničnih epizoda kod takvih bolesnika. Prije početka liječenja metilfenidatom, u bolesnika s komorbidnim depresivnim simptomima potrebno je napraviti odgovarajući probir kako bi se utvrdilo jesu li pod rizikom od bipolarnog poremećaja; takav bi pregled trebao uključivati detaljnu psihijatrijsku povijest bolesti, uključujući obiteljsku povijest samoubojstva, bipolarnog poremećaja i depresije. U ovih je bolesnika ključno pažljivo kontinuirano praćenje (vidjeti prethodni odlomak "Psihijatrijski poremećaji" i dio 4.2). Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave simptoma, i to kod svakog prilagođavanja doze, zatim najmanje svakih 6 mjeseci i pri svakom posjetu.

Rast

Prijavljeno je umjereno smanjeno dobivanje na težini i zastoje u rastu kod dugotrajne primjene metilfenidata u djece (vidjeti dio 4.8).

Proučavaju se učinci metilfenidata na konačnu visinu i konačnu težinu te su za sada nepoznati.

Tijekom liječenja metilfenidatom potrebno je pratiti rast: visinu, težinu i apetit treba bilježiti najmanje svakih 6 mjeseci uz bilježenje na krivuljama rasta. Bolesnici koji ne rastu ili ne dobivaju na visini ili težini kako se očekuje, možda će trebati prekinuti liječenje.

Napadaji

Metilfenidat treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epilepsijom. Metilfenidat može sniziti konvulzivni prag u bolesnika s anamnezom napadaja, u bolesnika s prethodnim EEG abnormalnostima u odsutnosti napadaja, i rijetko u bolesnika bez anamneze konvulzija i bez EEG abnormalnosti. Ako se učestalost napadaja poveća ili se pojave novi napadaji, potrebno je prekinuti primjenu metilfenidata.

Zlorababa, pogrešna uporaba i prosljeđivanje lijek u nedopuštene svrhe

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog rizika od prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe, pogrešne uporabe i zlorababe metilfenidata.

Metilfenidat treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatom ovisnošću o drogama ili alkoholu zbog mogućnosti zlorababe, pogrešne uporabe ili prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe.

Kronična zlorababa metilfenidata može dovesti do izrazite tolerancije i psihološke ovisnosti s različitim stupnjevima abnormalnog ponašanja. Mogu se pojaviti istinske psihotične epizode, osobito kao odgovor na roditeljsko zlostavljanje.

Prilikom odlučivanja o liječenju ADHD-a potrebno je uzeti u obzir dob bolesnika, prisutnost čimbenika rizika za poremećaj uporabe psihoaktivnih tvari (kao što je komorbidni poremećaj ponašanja sa suprotstavljanjem i prkošenjem (engl. *oppositional-defiant disorder*, ODD) ili poremećaj ophođenja (engl. *conduct disorder*) i bipolarni poremećaj), prethodnu ili trenutnu zlorababu psihoaktivnih tvari. Potreban je oprez kod emocionalno nestabilnih bolesnika, kao što su oni s poviješću ovisnosti o drogama ili alkoholu jer takvi bolesnici mogu samoinicijativno povećati dozu.

Za neke bolesnike koji su visokorizični za zlorababu psihoaktivnim tvarima, metilfenidat ili drugi stimulansi možda neće biti prikladni te treba razmotriti liječenje bez stimulansa.

Sindrom ustezanja

Potreban je pažljiv nadzor tijekom prekida primjene, jer to može razotkriti depresiju kao i kroničnu pretjeranu aktivnost. Nekim bolesnicima može biti potrebno dugotrajno praćenje.

Potreban je pažljiv nadzor tijekom ukidanja primjene lijeka zbog postojeće zlorababe jer može doći do teške depresije.

Odabir formulacije metilfenidata

O odabiru formulacije lijeka koji sadrži metilfenidat morat će odlučiti nadležni liječnik specijalist na individualnoj osnovi i ovisi o planiranom trajanju učinka.

Probir na droge

Ovaj lijek sadrži metilfenidat koji može uzrokovati lažno pozitivan laboratorijski test na amfetamine, osobito kod probira imunotestom.

Insuficijencija bubrega ili jetre

Nema iskustva s primjenom metilfenidata u bolesnika s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom.

Hematološki učinci

Dugoročna sigurnost liječenja metilfenidatom nije u potpunosti poznata. U slučaju leukopenije, trombocitopenije, anemije ili drugih promjena, uključujući one koje ukazuju na ozbiljne bubrežne ili jetrene poremećaje, treba razmotriti prekid liječenja.

Prijapizam

Dugotrajne i bolne erekcije prijavljene su povezano s lijekovima koji sadrže metilfenidat, uglavnom u vezi s promjenom režima liječenja metilfenidatom. Bolesnici koji razviju abnormalno duge ili česte i bolne erekcije trebaju odmah potražiti liječničku pomoć.

Pomoćna tvar(i) s poznatim učinkom :

aspartam (E 951)

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrže 6,1 mg aspartama (E 951) u jednoj tableti.

Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrže 9,15 mg aspartama (E 951) u jednoj tableti.

Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrže 12,2 mg aspartama (E 951) u jednoj tableti.

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan u slučaju postojanja fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti za žvakanje s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička interakcija

Nije poznato kako metilfenidat utječe na plazmatsku koncentraciju istodobno primijenjenih lijekova. Stoga se preporučuje oprez pri kombiniranju metilfenidata s drugim lijekovima, osobito onima s uskim terapijskim prozorom.

Citokrom P450 ne metabolizira metilfenidat u klinički značajnoj mjeri. Ne očekuje se da će induktori ili inhibitori citokroma P450 imati značajan utjecaj na farmakokinetiku metilfenidata. S druge strane, d- i l- enantiomeri metilfenidata ne inhibiraju u relevantnoj mjeri citokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A.

Međutim, postoje izvješća koja ukazuju da metilfenidat može inhibirati metabolizam kumarinskih antikoagulanasa, antikonvulziva (npr. fenobarbitala, fenitoina, primidona) i nekih antidepresiva (triciklički antidepresivi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina). Pri započinjanju i prekidu liječenja metilfenidatom može biti potrebno prilagoditi dozu ovih lijekova kada se oni već uzimaju i utvrditi koncentracije lijeka u plazmi (ili za kumarinske lijekove odrediti vremena koagulacije).

Farmakodinamičke interakcije

Antihipertenzivni lijekovi

Metilfenidat može smanjiti učinkovitost lijekova koji se koriste za liječenje hipertenzije.

Primjena s lijekovima koji povišuju krvni tlak

Savjetuje se oprez u bolesnika koji se liječe istodobno metilfenidatom i drugim lijekovima koji također mogu povišiti krvni tlak (vidjeti također dijelove o kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim stanjima u dijelu 4.4).

Zbog moguće hipertenzivne krize, metilfenidat je kontraindiciran u bolesnika koji se liječe (trenutačno ili unutar prethodna dva tjedna) MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

Primjena s alkoholom

Alkohol može pojačati nuspojave psihoaktivnih lijekova u SZS-u, uključujući metilfenidat. Stoga se savjetuje da se bolesnici tijekom liječenja suzdrže od alkohola.

Primjena s halogeniranim anestetikima

Postoji rizik od naglog povećanja krvnog tlaka i srčane frekvencije tijekom kirurškog zahvata. Ako se planira kirurški zahvat, liječenje metilfenidatom ne smije se koristiti na dan kirurškog zahvata.

Primjena s centralno djelujućim α_2 -agonistima (npr. klonidin)

Ozbiljne nuspojave, uključujući iznenadnu smrt, prijavljene su pri istodobnoj primjeni s klonidinom. Sigurnost primjene metilfenidata u kombinaciji s klonidinom ili drugim alfa-2 agonistima centralnog djelovanja nije sustavno procijenjena.

Primjena s dopaminergičkim lijekovima

Preporučuje se oprez pri primjeni metilfenidata s dopaminergičkim lijekovima, uključujući antipsihotike. Budući da je predominantno djelovanje metilfenidata povećanje izvanstaničnih razina dopamina, metilfenidat može biti povezan s farmakodinamičkim interakcijama kada se primjenjuje istodobno s izravnim i neizravnim agonistima dopamina (uključujući DOPA-u i tricikličke antidepressive) ili s antagonistima dopamina uključujući antipsihotike.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz kohortne studije od ukupno oko 3400 trudnoća izloženih u prvom tromjesečju ne ukazuju na povećan rizik od ukupnih urođenih mana. Postojala je malo povećana pojavnost srčanih malformacija (zbirni prilagođeni relativni rizik, 1,3; 95 % CI, 1,0-1,6) što odgovara 3 dodatna dojenčeta rođena s kongenitalnim srčanim malformacijama na svakih 1000 žena koje su primale metilfenidat tijekom prvog tromjesečja trudnoće, u usporedbi s trudnoćama koje nisu bile izložene. Slučajevi neonatalne kardiorespiratorne toksičnosti, posebno fetalne tahikardije i respiratornog distresa prijavljeni su u spontanijim prijavama.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3).

Metilfenidat se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako se na temelju kliničke situacije ne odluči da bi odgađanje liječenja moglo predstavljati veći rizik za trudnoću.

Dojenje

Metilfenidat je otkriven u mlijeku žena liječenih metilfenidatom.

Postoji jedno izvješće o slučaju dojenčeta kod kojeg je došlo do neodređenog smanjenje težine tijekom razdoblja izloženosti, ali se oporavilo i dobilo na težini nakon što je majka prekinula liječenje metilfenidatom.

Rizik za novorođenče/dojenčad ne može se isključiti.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom metilfenidat uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku metilfenidata na plodnost u ljudi.

Metilfenidat nije umanjio plodnost u mužjaka ili ženki miševa.

U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni klinički značajni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metilfenidat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Metilfenidat može uzrokovati omaglicu, pospanost i smetnje vida uključujući smetnje akomodacije, diplopiju i zamagljen vid. Bolesnike treba upozoriti na ove nuspojave i savjetovati im da, ako se pojave, trebaju izbjegavati potencijalno opasne aktivnosti kao što su vožnja ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Općenito, najčešće nuspojave povezane s liječenjem metilfenidatom, prijavljene s učestalošću „vrlo često“, bile su smanjeni apetit, nesanica, nervoza, glavobolja, mučnina i suha usta.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1, prikazana u nastavku, navodi sve nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom praćenja nakon stavlja lijeka u promet, kao i one koje su prijavljene s drugim formulacijama metilfenidatklorida. Ako su učestalosti nuspojava prijavljenih za metilfenidat i druge formulacije metilfenidatklorida bile međusobno različite, korištena je najveća učestalost iz obje baze podataka. Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija, trombocitopenija anemija, trombocitopenijska purpura	Vrlo rijetko
	Pancitopenija	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti kao što su angioneurotski edem, anafilaktičke reakcije, oticanje ušne školjke, stanja s buloznim promjenama, stanja s eksfolijativnim promjenama, urtikarija, svrbež*, osip i erupcije *	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane*	Smanjen apetit**	Vrlo često
	Anoreksija, umjereno smanjena težina, usporeno dobivanje na visini*	Često
Psihijatrijski poremećaji*	Nesanica, nervoza	Vrlo često
	Abnormalno ponašanje, agresivnost*, nestabilan afekt, agitacija*, anoreksija, anksioznost*, depresija*, razdražljivost, nemir** poremećaj spavanja**, smanjen libido**, napad panike, stres, bruksizam	Često
	Hipervigilnost, slušne, vidne i taktilne halucinacije*, promijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja, ljutnja, suicidalne ideje*, plačljivost, psihotični poremećaji*, tikovi*, pogoršanje već postojećih tikova ili Tourettova sindroma*, napetost*, emocionalno siromaštvo	Manje često
	Manija*, dezorijentacija, poremećaj libida	Rijetko
	Pokušaj samoubojstva, samoubojstvo*, prolazno	Vrlo rijetko

	depresivno raspoloženje*, abnormalno razmišljanje, apatija, ponavljajuća ponašanja, pretjerana usredotočenost	
	Deluzije*, poremećaji mišljenja*, stanje konfuzije, ovisnost, logoreja*****	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Tremor**, somnolencija, omaglica, diskinezija, psihomotorna hiperaktivnost	Često
	Sedacija, akatizija, smanjen apetit	Manje često
	Konvulzije, koreo-atetoidni pokreti, reverzibilni ishemijski neurološki deficit, neuroleptički maligni sindrom (NMS)***	Vrlo rijetko
	Cerebrovaskularni poremećaji* (uključujući vaskulitis, cerebralna krvarenja, cerebrovaskularne inzulte, cerebralni arteritis, cerebralnu okluziju), grand mal konvulzije*, migrena, disfemija.	Nepoznato
Poremećaji oka	Diplopija, zamagljen vid	Manje često
	Smetnje akomodacije vida, midrijaza, smetnje vida	Rijetko
Srčani poremećaji	Tahikardija, palpitacije, aritmija	Često
	Bol u prsištu	Manje često
	Angina pectoris	Rijetko
	Srčani zastoj, infarkt miokarda	Vrlo rijetko
	Supraventrikularna tahikardija, bradikardija, ventrikularne ekstrasistole, ekstrasistole	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, periferna hladnoća**	Često
	Cerebralni arteritis i/ili okluzija, Raynaudov fenomen	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina**, suha usta**	Vrlo često
	Bol u abdomenu, proljev, nelagoda u želucu, povraćanje, dispepsija***, zubobolja***	Često
	Konstipacija	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	Povišenja jetrenih enzima	Manje često
	Abnormalne funkcije jetre, uključujući hepatičku komu	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza**, alopecija, svrbež, osip, urtikarija	Često
	Angioneurotski edem, stanja s buloznim promjenama, stanja s eksfolijacijama	Manje često
	Makularni osip, eritem	Rijetko
	Erythema multiforme, eksfolijacijski dermatitis, fiksne erupcije uzrokovane lijekom	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
	Mijalgija, trzanje mišića, zategnutost mišića	Manje često

	Grčevi u mišićima	Vrlo rijetko
	Trizmu	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hematurija	Manje često
	Inkontinencija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Ginekomastija	Rijetko
	Eretilna disfunkcija, priapizam, pojačana erekcija i produljena erekcija	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija, zastoje u rastu tijekom produljene primjene u djece i adolescenata *, osjećaj nervoze, umor **, žeđ	Često
	Bol u prsima	Manje često
	Iznenadna srčana smrt *	Vrlo rijetko
	Nelagoda u prsima, hiperpireksija	Nije poznato
Pretrage	Promjene krvnog tlaka i srčane frekvencije (obično povećanje) *, smanjena tjelesna težina *	Često
	Šum na srcu *, povišeni jetreni enzimi	Manje često
	Povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bilirubin u krvi, smanjen broj trombocita, abnormalna bijela krvna slika	Vrlo rijetko

* Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

** Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika prijavljene su s većom učestalošću nego u djece i adolescenata.

*** Izvješća su bila slabo dokumentirana i u većini slučajeva bolesnici su primali i druge lijekove, tako da je uloga metilfenidata nejasna

**** Oni se obično javljaju na početku liječenja i mogu se ublažiti istodobnim unosom hrane.

***** Opisani su slučajevi zlorabe i ovisnosti, češće s formulacijama s trenutnim oslobađanjem.

Opis odabranih nuspojava

Zabilježeni su i vrlo rijetki slučajevi iznenadne smrti povezani s primjenom stimulansa središnjeg živčanog sustava u uobičajenim dozama kod djece, od kojih su neka imala strukturne srčane abnormalnosti ili druge ozbiljne probleme sa srcem. Kardiovaskularni status treba pažljivo procijeniti i pratiti (vidjeti dio 4.4.)

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Pri liječenju bolesnika s predoziranjem, mora se uzeti u obzir odgođeno oslobađanje metilfenidata iz formulacija s produljenim trajanjem djelovanja.

Znakovi i simptomi

Akutno predoziranje, uglavnom zbog prekomjerne stimulacije središnjeg i simpatičkog živčanog sustava, može rezultirati povraćanjem, agitacijom, tremorima, hiperrefleksijom, trzanjem mišića, konvulzijama (mogu biti praćene komom), euforijom, konfuzijom, halucinacijama, delirijem, znojenjem, navalama crvenila, glavoboljom, hiperpireksijom, tahikardijom, palpitacijama, srčanom aritmijom, hipertenzijom, midrijazom, suhoćom sluznica i rabdomiolizom.

Liječenje

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje metilfenidatom. Liječenje se sastoji od odgovarajućih potpornih mjera.

Bolesnik mora biti zaštićen od samoozljeđivanja i vanjskih podražaja koji bi pogoršali već prisutnu prekomjernu stimulaciju. Ako znakovi i simptomi nisu prejaki i bolesnik je pri svijesti, želučani sadržaj može se evakuirati izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavažom. Prije izvođenja gastrične lavaže, kontrolirajte agitaciju i napadaje ako su prisutni i zaštitite dišne putove. Druge mjere za gastrointestinalnu detoksikaciju uključuju davanje aktivnog ugljena i katartika. U slučaju teške intoksikacije, potrebno je pažljivo titrirati dozu benzodiazepina prije izvođenja gastrične lavaže.

Mora se osigurati intenzivna njega kako bi se održala odgovarajuća cirkulacija i respiratorna izmjena; mogu biti potrebni postupci vanjskog hlađenja za smanjenje hiperpireksije.

Djelotvornost peritonealne dijalize ili ekstrakorporalne hemodijalize kod predoziranja metilfenidatom nije ustanovljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, psihostimulansi, lijekovi za ADHD i nootropi - ATK
oznaka: N06BA04.

Mehanizam djelovanja

Metilfenidatklorid je stimulans središnjeg živčanog sustava (psihostimulans) s izraženijim učincima na središnje nego na motoričke aktivnosti. Metilfenidat postoji u četiri stereoizomera, pri čemu je treo-oblik farmakodinamički aktivna konfiguracija. D-izomer je farmakološki aktivniji od L-izomera.

Mehanizam djelovanja kod ljudi nije u potpunosti shvaćen; međutim, smatra se da je učinak posljedica inhibicije ponovne pohrane dopamina u striatumu bez pokretanja otpuštanja dopamina. Konkretno, metilfenidat se veže na transportere dopamina (DAT) i transportere norepinefrina (NET) koji su obično odgovorni za ponovnu pohranu ovih neurotransmitera iz sinaptičke pukotine. Blokira te prijenosnike uzrokujući povećanje sinaptičkih razina dopamina (DA) i norepinefrina (NE) te povećanje izvanstaničnog DA u striatumu, nucleus accumbens i prefrontalnom korteksu. I podtipovi DA receptora 1 (D1) i 2 (D2), kao i μ -opioidni receptor važni su za nagrađivanje i terapijske učinke MPH. Unatoč tome, mehanizam kojim metilfenidat proizvodi kognitivne i bihevioralne učinke nije jasno utvrđen.

Središnji stimulativni učinak izražava se, između ostalog, u povećanju sposobnosti koncentracije, spremnosti za djelovanje i donošenje odluka, psihofizičke aktivnosti te u suzbijanju umora i tjelesnog zamora. Neizravni simpatomimetički učinak metilfenidata kod ljudi također može dovesti do povećanja krvnog tlaka, ubrzanja pulsa i smanjenja tonusa bronhijalnih mišića. Ovi učinci obično nisu jako izraženi. Metilfenidat može smanjiti apetit i, u velikim dozama, dovesti do povećanja tjelesne temperature. Stereotipna ponašanja također se mogu pokrenuti pri visokim dozama ili nakon dugotrajne uporabe.

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko (PK/PD) modeliranje i simulacija

Populacijski PK modeli razvijeni su za metilfenidat za formulacije s produljenim i trenutnim oslobađanjem. Pokazana je sličnost u liječenju s produljenim oslobađanjem s obzirom na PD ishod. Modeliranjem i simulacijom procijenjen je utjecaj razlika u izgledu PK profila između formulacija s produljenim i trenutnim oslobađanjem na djelotvornost, predstavljen kao SKAMP rezultat u ciljanom

populaciji djece s ADHD-om. Rezultati analize poduprli su tvrdnju o kliničkoj neinferiornosti u vremenskom okviru od 12 sati nakon doziranja za predložene formulacije s produljenim oslobađanjem u usporedbi s formulacijom s trenutnim oslobađanjem.

Ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti

Djelotvornost metilfenidatklorida procijenjena je u multicentričnom, dozno optimiziranom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom na 90 pedijatrijskih bolesnika u laboratorijskoj učionici. Pogodni ispitanici bili su muškog ili ženskog spola, u dobi od 6 do 12 godina, s dijagnozom kombiniranog ili nepažljivog ADHD-a i potrebom za farmakološkim liječenjem njihovog stanja. Dijagnoza je provedena korištenjem Skale za procjenu afektivnih poremećaja i shizofrenije (engl. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*, K-SADS), Općeg kliničkog dojma težine (engl. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S; rezultat ≥ 3) i Skale za ocjenjivanje poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale*, ADHD-RS; ≥ 90 percentil na podljestvici hiperaktivnost-impulzivnost, podskala nepažnje ili ukupni rezultat). Ispitivanje je započelo 6-tjednim otvorenim razdobljem optimizacije doze s početnom dozom metilfenidatklorida od 20 mg. Bolesnici su upućeni da žvaču jednu tabletu, jedanput dnevno ujutro. Doza se može titrirati u tjednim intervalima u koracima od 10 do 20 mg do postizanja optimalne doze ili maksimalne doze od 60 mg/dan. Osamdeset i šest od 90 uključenih ispitanika ušlo je zatim u 1-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, razdoblje liječenja s paralelnim grupama, s individualno optimiziranom dozom metilfenidatklorida ili placebom. Na kraju dvostruko slijepog razdoblja primjene, ocjenjivači laboratorijskih učionica i učitelji ocjenjivali su pažnju i ponašanje ispitanika, tijekom dana koristeći Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn i Pelham (SKAMP) ljestvicu ocjenjivanja. SKAMP-kombinirani rezultat, mjeren 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 i 13 sati nakon doze tijekom dana u laboratorijskoj učionici na kraju dvostruko slijepog razdoblja primjene, korišten je za procjenu primarnog i ključnih sekundarnih parametara djelotvornosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je prosjek učinaka liječenja u svim vremenskim točkama kako je gore navedeno tijekom dana u učionici. Ključni sekundarni parametri djelotvornosti bili su početak i trajanje kliničkog učinka.

Procijenjeno je ukupno 85 ispitanika, sa srednjom vrijednosti (standardna devijacija, SD) dobi od 9,6 (1,69) godina, i muških i ženskih ispitanika, bilo hispano/latinske ili ne-hispano/latinske etničke pripadnosti, 27,1% ima nepažljivi tip ADHD-a i 72,9 % ima kombinirani tip ADHD-a, od kojih svi imaju ADHD-RS na ≥ 90 percentilu na početku. Sveukupno, 39 (43,3 %) ispitanika su prethodno uzimali lijekove. Najčešći prethodni lijekovi bili su simpatomimetici središnjeg djelovanja (37,8 %). Metilfenidatklorid je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo s obzirom na primarnu mjeru ishoda. Metilfenidatklorid je također pokazao poboljšanje u odnosu na placebo 0,75, 2, 4 i 8 sati nakon doziranja. Utvrđeno je da djelotvornost metilfenidatklorida počinje 2 sata nakon uzimanja doze, a djelotvornost je održana do vremenske točke od 8 sati. Rezultati podskale SKAMP bili su usporedni s rezultatima SKAMP-Combined. Glavni rezultati primarne i ključnih sekundarnih varijabli djelotvornosti dobivenih iz ispitivanja prikazani su u tablici u nastavku (Tablica 2).

Tablica 2. Rezultati primarne i ključnih sekundarnih varijabli djelotvornosti

Mjere ishoda za djelotvornost	Placebo	Metilfenidatklorid	Razlika u liječenju
Primarna mjera ishoda: SKAMP-kombinirani rezultati nakon doze na posjetu 9 Prosjeak za sve vremenske točke nakon doziranja n LS srednja vrijednost (SE)	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), $p < 0,001$
Ključne sekundarne mjere ishoda: SKAMP-kombinirani rezultati nakon doze na posjetu 9 0,75 sati nakon doze 2 sata nakon doze	18,3 (1,60) 20,3 (1,60) 19,9 (1,60)	10,2 (1,62) 7,5 (1,62) 7,6 (1,62)	-8,2 (2,28), $p < 0,001$ -12,8 (2,28), $p < 0,001$ -12,3 (2,28), $p < 0,001$

4 sata nakon doze	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-7,8 (2,28), $p < 0,001$
8 sati nakon doze	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	-3,4 (2,28), $p = 0,133$
10 sati nakon doze	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-2,9 (2,28), $p = 0,206$
12 sati nakon dozi	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-1,6 (2,28), $p = 0,496$
13 sati nakon dozi			
PERMP rezultati nakon doze na posjetu			
9	43	42	
Prosjek za sve vremenske točke nakon doziranja	103,5 (7,20)	128,0 (7,30)	24,5 (10,25), $p = 0,017$
n			
LS			
srednja vrijednost (SE)			

LS (engl. *least squares*): najmanji kvadrati; PERMP (engl. *Permanent Product Measure of Performance*): Stalna mjera učinka lijeka; SE: standardna greška; SKAMP: Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn i Pelhamova ljestvica ocjene.

I rezultati ljestvice Općeg kliničkog dojma težine (CGI-S) i Općeg kliničkog dojma poboljšanja (CGI-I) poboljšali su se tijekom otvorenog razdoblja optimizacije doze. Na kraju otvorene faze, smatralo se da su svi ispitanici imali ili veliko poboljšanje ili jako veliko poboljšanje na CGI-I ljestvici. Poboljšanja su također primijećena na ADHD-ocjenskoj ljestvici (RS) tijekom otvorenog razdoblja optimizacije doze, a za većinu ispitanika se smatralo da imaju ADHD-RS odgovor. Sve sveobuhvatne psihopatološke ljestvice ocjenjivanja (engl. *Comprehensive Psychopathological Rating Scales*, CPRS) pokazale su smanjenje rezultata između početne vrijednosti i posjeta 8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Djelatna tvar metilfenidatklorid brzo se i gotovo potpuno apsorbira iz tableta s trenutnim oslobađanjem. Zbog opsežnog metabolizma prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost bila je $22 \pm 8\%$ za d-enantiomer i $5 \pm 3\%$ za l-enantiomer. Vršne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) od približno 11 ng/ml postižu se u prosjeku 1-2 sata nakon primjene 0,30 mg/kg. Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) i $C_{\max}$ proporcionalni su dozi.

Nakon jednokratne peroralne doze od 40 mg metilfenidatklorida natašte, metilfenidat u plazmi postigao je maksimalnu koncentraciju ($C_{\max}$) s medijanom od 5 sati nakon doziranja. $C_{\max}$ metilfenidata i izloženost (AUC) bili su približno 12 ng/ml odnosno 112 ng×h/ml.

Nakon jednokratne peroralne doze od 40 mg uz obrok, metilfenidatklorid pokazao je vrijednosti $C_{\max}$ odnosno AUC od približno 15 ng/ml i 133 ng×h/ml. I AUC i $C_{\max}$ također su bili proporcionalni dozi između raspona doza 20-40 mg nakon jednokratne doze tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem u zdravih ispitanika u uvjetima uzimanja uz obrok.

Postoje značajne interindividualne i intraindividualne varijacije u koncentraciji u plazmi.

Učinak hrane

Obrok s visokim udjelom masti nije imao utjecaja na vrijeme do vršne koncentracije i povećao je $C_{\max}$ i sistemsku izloženost ($AUC_{0-\infty}$) metilfenidatu za približno 20% odnosno 4% nakon primjene jednokratne doze od 40 mg metilfenidatklorida.

Distribucija

U krvi se metilfenidat i njegovi metaboliti distribuiraju u plazmu (57%) i eritrocite (43 %). Vezanje metilfenidata i njegovih metabolita za proteine plazme je nisko 10-33%. Volumen distribucije je $2,65 \pm 1,11$ L/kg za d-metilfenidat i $1,80 \pm 0,91$ L/kg za l- metilfenidat.

Biotransformacija

Metilfenidat se brzo i gotovo potpuno metabolizira karboksilesterazom CES1A1. Prvenstveno se razgrađuje u ritalinatnu kiselinu. Vršne razine ritalinatne kiseline u plazmi postižu se otprilike 2 sata nakon doziranja s formulacijom s trenutnim oslobađanjem i 30 do 50 puta su više od onih kod metilfenidata. Poluvijek ritalinatne kiseline približno je dvostruko dulje od metilfenidata, a sistemski klirens je 0,17 l/h/kg. To omogućuje nakupljanje u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Budući da ritalinatna kiselina ima malu ili nikakvu farmakodinamičku aktivnost, ona ima manju terapijsku ulogu. Moguće je otkriti samo male količine hidroksiliranih metabolita (npr. hidroksimetilfenidat i hidroksiritalinatna kiselina). Čini se da je terapijska aktivnost uglavnom ograničena na metilfenidat.

Eliminacija

Koncentracije metilfenidata u plazmi monofazno opadaju nakon peroralne primjene metilfenidatklorida. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije metilfenidata iz plazme bilo je oko 5 sati u zdravih dobrovoljaca nakon primjene jednokratne doze od 40 mg. Samo male količine (< 1 %) neizmijenjenog metilfenidata pojavit će se u urinu. Većina doze izlučuje se urinom u obliku ritalinatne kiseline (60-86%), vjerojatno neovisno o pH.

Čini se da nema razlika u farmakokinetici metilfenidata između djece s hiperkinetičkim poremećajem/ADHD-om i zdravih odraslih ispitanika. Podaci o eliminaciji u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom sugeriraju da na bubrežnu eliminaciju nemetaboliziranog metilfenidata gotovo ne utječe oštećenje bubrežne funkcije. Izlučivanje bubrežima glavnog metabolita ritalinatne kiseline može biti smanjeno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

Kancerogenost

U cjeloživotnim ispitivanjima karcinogenosti na štakorima i miševima, povećani broj malignih tumora jetre primijećen je samo kod mužjaka miševa. Značaj ovog otkrića za ljude nije poznat.

Metilfenidat nije utjecao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost pri malim višekratnicima kliničke doze.

Trudnoća-embrionalni/fetalni razvoj

Metilfenidat se ne smatra teratogenim kod štakora i kunića. Fetalna toksičnost (tj. potpuni gubitak legla) i toksičnost za majku primijećena je kod štakora pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev polistirensulfonat
povidon (E 1201)
triacetin (E 1518)
poli(vinilacetat)
natrijev laurilsulfat
manitol (E 421)
ksantanska guma (E 415)
krospovidon (E 1202)
mikrokristalična celuloza (E 460)
guar guma (E 412)
aspartam (E 951)
citratna kiselina

aroma trešnje
talk (E 553b)
koloidni hidratizirani silicijev dioksid
magnezijev stearat
poli(vinilni alkohol)
makrogol
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bočicu čuvati dobro zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličina pakiranja: 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem u HDPE bočici volumena 60 ml sa spremnikom sredstva za sušenje od 2 g i zatvaračem sigurnim za djecu (PP).

6.6 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)
EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)
EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača(a) odgovornih za puštanje serije

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
metilfenidatklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrži 20 mg metilfenidatklorida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam (E 951). Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tuzulby 20 mg (*samo za kutiju*)

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BAR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
metilfenidatklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg metilfenidatklorida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam (E 951). Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tuzulby 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BAR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA/BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
metilfenidatklorid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem sadrži 40 mg metilfenidatklorida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam (E 951). Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Tuzulby 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BAR KOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem
Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem

metilfenidatklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju morati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj lijek je propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

- Posljednji odlomak poseban je odlomak namijenjen za čitanje od strane djeteta ili mlade osobe.
1. Što je Tuzulby i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Tuzulby
 3. Kako uzimati Tuzulby
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Tuzulby
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tuzulby i za što se koristi

Tuzulby sadrži djelatnu tvar metilfenidatklorid i spada u skupinu lijekova koji utječu na aktivnost mozga.

Tuzulby je namijenjen liječenju djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina s dijagnosticiranim deficitom pažnje / hiperaktivnim poremećajem (ADHD).

Koristi se u kombinaciji sa sveobuhvatnim programima liječenja (kao što su psihološka, obrazovna i socijalna terapija) kada sami takvi programi nisu dovoljni za kontrolu simptoma ADHD-a. Dijagnoza se treba postaviti prema kriterijima Priručnika za duševne poremećaje i treba se temeljiti na cjelovitoj povijesti bolesti i procijeni djeteta/adolescenta.

Liječenje lijekom Tuzulby nije indicirano za svu djecu s ADHD-om i odluka o primjeni lijeka mora se temeljiti na težini i trajnosti simptoma s obzirom na dob djeteta/adolescenta.

Tuzulby djeluje tako da poboljšava funkcioniranje određenih dijelova mozga. Iako nije u potpunosti poznato kako djelatna tvar u lijeku Tuzulby djeluje, smatra se da povećava razinu dopamina, hormona koji regulira raspoloženje i pažnju. To čini blokiranjem proteina u mozgu koji ponovno unose ili vraćaju dopamin u živce. To pomaže u poboljšanju pažnje i koncentracije te može pomoći u kontroli impulzivnog ponašanja.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Tuzulby

Nemojte uzimati Tuzulby ako Vi ili Vaše dijete

- ste alergični na metilfenidat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- imate prekomjerno aktivnu štitnjaču (hipertireozu) ili abnormalno visoke razine hormona štitnjače u krvi (tireotoksikoza)
- trenutno uzimate inhibitore monoaminooksidaze (MAO) (lijek za depresiju) ili ste ih uzimali u zadnjih 14 dana – pogledajte „Ostali lijekovi i Tuzulby“
- ako imate glaukom (povišen tlak u oku)
- ako imate feokromocitom (tumor nadbubrežne žlijezde)

- imate vrlo visok krvni tlak ili arterijsku okluzivnu bolest (suženje krvnih žila)
- imate problema sa srcem (kao što je srčani udar, jako poremećeni ili nepravilni otkucaji srca (aritmija) ili poremećaji uzrokovani kanalima koji kontroliraju električnu aktivnost (kanalopatije), bol i nelagoda u prsištu (angina), zatajenje srca, bolesti srca, oštećenje srčanog mišića [kardiomiopatija])
- ako imate ili ste imali problema s krvnim žilama u mozgu (kao što je moždani udar, aneurizma [oticanje i slabljenje dijela krvne žile], sužene ili začepljene krvne žile ili vaskulitis [upala krvnih žila])
- ako imate ili ste imali problema s mentalnim zdravljem kao što su:
 - teška depresija, suicidalne misli
 - poremećaj prehrane, kao što je anoreksija nervoza ili drugi anoreksični poremećaj
 - psihoza (teški mentalni poremećaj u kojem osoba gubi sposobnost prepoznavanja stvarnosti ili odnosa s drugima), psihopatski ili granični poremećaj osobnosti
 - teški poremećaj raspoloženja, manija
 - nedovoljno kontroliran trenutni ili prethodno dijagnosticiran teški i epizodni bipolarni poremećaj.

Nemojte uzimati metilfenidat ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete metilfenidat.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Tuzulby ako:

- je primjena u djece i adolescenata dugotrajna: ponavljana procjena dugoročne koristi lijeka kako bi se procijenilo funkcioniranje bolesnika
- imate kardiovaskularne bolesti: stanja koja utječu na srce i krvotok, uključujući obiteljsku povijest iznenadne ili neobjašnjive smrti ili ozbiljnih problema sa srčanim ritmom. Vaš će liječnik obaviti pažljivu procjenu prije nego što započnete liječenje lijekom Tuzulby, uključujući pretrage i pregled Vaše i obiteljske povijesti bolesti, kako bi provjerio postojanje bolesti srca ili ozbiljnih problema sa srčanim ritmom. Liječnik će također redovito provjeravati Vaš krvni tlak i puls tijekom liječenja, osobito prilikom prilagođavanja doze, a najmanje svakih 6 mjeseci.
- S obzirom na postojanje izvješća o iznenadnoj smrti u djece koja su uzimala stimulanse u normalnim dozama, osobito one s ozbiljnim srčanim problemima ili strukturnim srčanim abnormalnostima, stimulansi se ne preporučuju djeci ili tinejdžerima s poznatim ozbiljnim srčanim oboljenjima jer mogu povećati rizik od iznenadne smrti.
- tijekom liječenja lijekom Tuzulby razvijete simptome bolesti srca kao što su palpitacije, bol u prsištu tijekom vježbanja, nesvjestica ili nedostatak zraka, odmah obavijestite svog liječnika.
- imate cerebrovaskularne poremećaje; neurološke znakove i simptome treba procijeniti nakon početka liječenja metilfenidatom.
- imate psihijatrijske poremećaje; treba ih pratiti pri svakoj prilagodbi doze.
- imate pogoršanje psihotičnih ili maničnih simptoma.
- imate novu pojavu psihotičnih ili maničnih simptoma
- imate agresivno ili neprijateljsko ponašanje.
- imate sklonost samoubojstvu
- imate tikove
- imate anksioznost, uznemirenost ili napetost.
- imate neki od oblika bipolarnog poremećaja.
- imate učinke na rast
- imate napadaje
- imate pojavu zlouporabe, nepravilne primjene i prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe.
- imate pojavu ustezanja

Tijekom liječenja djeca i adolescenti muškog spola mogu neočekivano doživjeti produljene erekcije. To može biti bolno i može se dogoditi bilo kada. Važno je odmah kontaktirati svog liječnika ako vaša erekcija traje dulje od 2 sata, osobito ako je to bolno.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas prije početka liječenja. To je zato što metilfenidat može pogoršati te probleme. Vaš liječnik će htjeti pratiti kako lijek djeluje na Vas.

Ako se Tuzulby ne koristi pravilno, to može uzrokovati abnormalno ponašanje. To također može značiti da počinjete ovisiti o lijeku. Obavijestite svog liječnika ako ste ikada zlorabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili uličnim drogama.

Provjere koje će Vaš liječnik obaviti prije nego počnete uzimati metilfenidat

Ove provjere služe da se odluči je li metilfenidat pravi lijek za Vas. Vaš liječnik će razgovarati s vama o:

- svim drugim lijekovima koje uzimate
- postojanju obiteljske povijesti iznenadne neobjašnjive smrti
- bilo kojim drugim zdravstvenim problemima (kao što su srčani problemi) koje Vi ili Vaša obitelj možda imate
- tome kako se osjećate. Primjerice, imate li osjećaj povišenog ili niskog raspoloženja, čudne misli ili jeste li imali bilo koji od ovih osjećaja u prošlosti
- postoji li obiteljska povijest „tikova“ (teško kontroliranih, opetovanih trzanja bilo kojeg dijela tijela ili ponavljanja zvukova i riječi)
- postojanju bilo kakvih problema s mentalnim zdravljem ili ponašanjem koje ste vi ili drugi članovi obitelji ikada imali. Vaš liječnik će razgovarati o tome postoji li rizik od promjena raspoloženja (od maničnog do depresivnog, što se naziva "bipolarni poremećaj"). Provjerit će Vašu povijest mentalnog zdravlja i provjeriti ima li netko u Vašoj obitelji povijest samoubojstva, bipolarnog poremećaja ili depresije.

Važno je da pružite što više informacija. To će pomoći Vašem liječniku da odluči je li metilfenidat pravi lijek za vas. Vaš liječnik može odlučiti da su potrebne druge medicinske pretrage prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

Primjena u odraslih i starijih bolesnika

Metilfenidat nije odobren za uporabu u odraslih osoba s ADHD-om.

Metilfenidat se ne smije primjenjivati u starijih osoba.

Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u tim dobnim skupinama.

Primjena u djece mlađe od 6 godina

Metilfenidat se ne smije koristiti u djece mlađe od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Tuzulby

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Metilfenidat može utjecati na djelovanje drugih lijekova ili može izazvati nuspojave kada se koristi u kombinaciji s određenim lijekovima. Stoga može biti potrebno promijeniti dozu lijeka ili potpuno prestati uzimati lijek. Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja metilfenidata ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove za depresiju
- lijekove za teške mentalne probleme (npr. protiv shizofrenije)
- lijekove za epilepsiju
- lijekove koji se koriste za smanjenje ili povećanje krvnog tlaka
- neke lijekove protiv kašlja i prehlade koji mogu utjecati na krvni tlak. Važno je provjeriti sa svojim ljekarnikom kada kupujete bilo koji od ovih lijekova
- lijekove koji razrjeđuju krv kako bi spriječili stvaranje krvnih ugrušaka
- alkohol
- lijekovi koji djeluju kao centralni alfa-2 agonisti (npr. klonidin)

Ako ste u nedoumici jesu li neki lijekovi koje uzimate uključeni u gornji popis, pitajte svog liječnika ili ljekarnika prije uzimanja metilfenidata.

Operacija

Obavijestite svog liječnika ako idete na operaciju. Ne smijete uzimati metilfenidat na dan kirurškog zahvata ako se koriste halogenirani anestetici (vrsta anestetika). To je zato što postoji mogućnost naglog porasta krvnog tlaka i brzine otkucaja srca tijekom kirurškog zahvata.

Testiranje na droge

Ovaj lijek može dati pozitivan rezultat pri testiranju na korištenje droga. Ovo uključuje testiranje koje se koristi u sportu.

Uzimanje lijeka Tuzulby s hranom, pićem i alkoholom

Nemojte piti alkohol dok uzimate ovaj lijek. Alkohol može pogoršati nuspojave ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Metilfenidat se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako Vaš liječnik smatra da koristi uzimanja ovog lijeka nadmašuju rizike za nerođeno dijete.

Nemojte dojit dok uzimate Tuzulby osim ako Vam to nije rekao liječnik.

Ako dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima ili strojevima

Kod liječenja metilfenidatom možete osjetiti omaglicu, probleme s fokusiranjem ili zamagljen vid. Ako se to dogodi, može biti opasno raditi stvari kao što su vožnja, korištenje strojeva, vožnja bicikla i jahanje ili penjanje na drveće.

Ovaj lijek sadrži aspartam

Jedna tableta za žvakanje od 20 mg sadrži 6,1 mg aspartama (E 951).

Jedna tableta za žvakanje od 30 mg sadrži 9,15 mg aspartama (E 951).

Jedna tableta za žvakanje od 40 mg sadrži 12,2 mg aspartama (E 951).

Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanin jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Ovaj lijek sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti za žvakanje s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tuzulby

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje mora biti pod nadzorom specijalista za poremećaje ponašanja u dječjoj dobi.

- Liječnik će obično započeti liječenje niskom dozom (20 mg) i postupno je povećavati prema potrebi. Maksimalna dnevna doza je 60 mg.
- Ako već uzimate metilfenidat s trenutnim oslobađanjem, liječnik Vam može umjesto njega propisati ekvivalentnu dozu Tuzulbyja (metilfenidat s produljenim oslobađanjem).
- Uzmite Tuzulby jedanput dnevno. Tuzulby se može uzimati sa ili bez hrane. Tuzulby je tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem. To znači da se nakon uzimanja tablete lijek otpušta u Vaše tijelo tijekom dana.
- Tablete treba žvakati.
- Uzimanje metilfenidata s hranom može pomoći izbjeći bolove u trbuhu, mučninu ili povraćanje.
- Tuzulby tablete za žvakanje od 20 mg i 30 mg imaju razdjelne crte (koja dijeli tabletu na dva jednaka dijela) i mogu se prerezati. Tuzulby 20 mg i 30 mg se mogu razdijeliti u jednake doze.

Nemojte progutati spremnik sredstva za sušenje koji se nalazi u bočici.

Dugotrajno liječenje

Ako Tuzulby uzimate dulje od godinu dana, Vaš liječnik bi trebao nakratko prekinuti liječenje kako bi provjerio je li lijek još uvijek potreban. To se može planirati tijekom školskog praznika. Poboljšanja uočena tijekom uzimanja lijeka mogu biti održana i nakon prestanka uzimanja lijeka.

Ako uzmete više Tuzulbyja nego što ste trebali

Uzimanje previše Tuzulbyja može dovesti do ozbiljnih nuspojava koje uključuju živčani sustav. Ako uzmete previše lijeka, obratite se liječniku ili odmah nazovite hitnu pomoć. Recite im koliko ste lijeka uzeli.

Znakovi predoziranja mogu uključivati: mučninu, osjećaj uznemirenosti, drhtanje, povećanje nekontroliranih pokreta, trzanje mišića, napadaje (mogu biti praćeni komom), osjećaj velike sreće, zbunjenost, stanje kada osoba vidi, osjeća ili čuje stvari koje nisu stvarne (halucinacije), znojenje, navale crvenila, glavobolja, visoka temperatura, promjene u otkucajima srca (spori, brzi ili neujednačeni), visoki krvni tlak, proširene zjenice, suhi nos i usta, grčevi mišića, vrućica, crveno-smeđa mokraća što bi mogli biti mogući znakovi abnormalne razgradnje mišića (rabdomioliza). Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Tuzulby

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu. Ako zaboravite uzeti dozu, pričekajte dok ne dođe vrijeme za sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati Tuzulby

Ako iznenada prestanete uzimati ovaj lijek, simptomi ADHD-a se mogu vratiti ili se mogu pojaviti neželjeni učinci poput depresije. Vaš liječnik će možda htjeti postupno smanjiti količinu lijeka koju uzimate svaki dan, prije nego što Vam ga potpuno ukine. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego prestanete uzimati Tuzulby.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš liječnik će razgovarati s Vama o ovim nuspojavama.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Ako imate bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah otidite liječniku:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neujednačen rad srca (palpitacije, tahikardija, aritmija).
- promjene raspoloženja ili nestabilno raspoloženje ili promjene osobnosti.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- razmišljanje o samoubojstvu ili osjećaj da se želite ubiti (suicidalna tendencija)
- samoubojstvo
- osjećati ili čuti stvari koje nisu stvarne, to su znakovi psihoze.
- nekontrolirani govor i pokreti tijela (Touretteov sindrom), emocionalno siromaštvo.
- znakovi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje pri disanju ili otežano disanje, urtikarija, svrbež.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- osjećaj neuobičajene uzbuđenosti, pretjerane aktivnosti i izostanak inhibicije (manija).

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- srčani udar, infarkt miokarda
- napadaji (napadaji, epileptičke konvulzije).
- ljuštenje kože ili ljubičasto crvene mrlje, multififormni eritem.
- grčevi mišića koje ne možete kontrolirati, a koji utječu na vaše oči, glavu, vrat, tijelo i živčani sustav - zbog privremenog nedostatka dotoka krvi u mozak.
- paraliza ili problemi s kretanjem i vidom, poteškoće u govoru (ovo mogu biti znakovi problema s krvnim žilama mozgu)
- smanjenje broja krvnih stanica (eritrocita, bijelih krvnih stanica i trombocita) što može povećati vjerojatnost da ćete dobiti infekcije, te uzrokovati lakše krvarenje i modrice te smanjenje broja bijelih krvnih stanica.
- naglo povećanje tjelesne temperature, vrlo visok krvni tlak i teške konvulzije ('neuroleptički maligni sindrom'). Nije sigurno da je ova nuspojava uzrokovana metilfenidatom ili drugim lijekovima koji se mogu uzimati u kombinaciji s metilfenidatom.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- neželjene misli koje se stalno vraćaju.
- neobjašnjiva nesvjestica, bol u prsištu, nedostatak zraka (to mogu biti znakovi srčanih problema)
- nemogućnost kontrole istjecanja mokraće (inkontinencija).
- grč mišića čeljusti koji otežava otvaranje usta (trizmus).
- mucanje.

Ako imate bilo koju od prethodno navedenih nuspojava, odmah otidite liječniku.

Druge nuspojave uključuju sljedeće, ako postanu ozbiljne, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen apetit
- glavobolja.
- osjećaj nervoze (nervoza).
- nemogućnost spavanja (nesanica).
- mučnina.
- suha usta.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol u zglobovima (artralgija).
 - visoka temperatura (vrućica).
 - neobičan gubitak ili stanjivanje dlaka.
 - osjećaj neuobičajene pospanosti ili omamljenost.
 - gubitak apetita (anoreksija).
 - napadi panike.
 - smanjen seksualni nagon.
 - zubobolja
 - pretjerano škripanje zubima (bruksizam).
 - nazofaringitis
 - svrbež, osip ili uzdignuti crveni osip koji svrbi (koprivnjača).
 - pretjerano znojenje
 - kašalj, grlobolja ili nadražnost nosa i grla, nedostatak zraka ili bol u prsištu
 - Promjene krvnog tlaka (obično visoki krvni tlak, ubrzan rad srca (tahikardija), hladne ruke i stopala
 - drhtanje ili tresenje, osjećaj omaglice, pokreti koje ne možete kontrolirati, neuobičajena aktivnost
 - osjećaj agresivnosti, uznemirenosti, tjeskobe, depresije, razdražljivosti i abnormalno ponašanje, problemi sa spavanjem, umor
 - bol u trbuhu, proljev, mučnina, nelagoda u želucu i mučnina.
- Oni se obično javljaju na početku liječenja i mogu se smanjiti uzimanjem lijeka s hranom

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zatvor
- nelagoda u prsištu
- krv u mokraći (hematurija)
- dvoslike ili zamagljen vid (diplopija)
- bol u mišićima, trzanje mišića, napetost mišića
- povećanje rezultata pretrage funkcije jetre (vidljivo na pretragama krvi)
- ljutnja, osjećaj nemira ili plačljivosti, pretjerana svijest o okolini, napetost
- sedacija, smanjen apetit
- stanja praćena ljuštenjem kože (eksfolijacija)
- srčani šum

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- promjene u spolnom nagonu
- osjećaj dezorijentiranosti (neprepoznavanja mjesta, vremena i sl.)
- proširene zjenice, problemi s vidom
- angina pectoris
- oticanje dojki kod muškaraca (ginekomastija)
- crvenilo kože, crveni uzdignuti kožni osip

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- srčani udar
- iznenadna smrt
- grčevi mišića
- male crvene mrlje na koži
- upala ili začepljene arterije u mozgu
- poremećaj funkcije jetre uključujući zatajenje jetre i komu
- promjene u rezultatima pretraga – uključujući pretrage jetre i krvi
- pokušaj samoubojstva, abnormalno razmišljanje, nedostatak osjećaja ili emocija, ponavljanje stvari stalno iznova, opsjednutost jednom stvari
- osjećaj utrnulosti prstiju na rukama i nogama, trnci i promjena boje (iz bijele u plavu, zatim crvenu) kada je hladno ('Raynaudov fenomen')

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- migrena
- vrlo visoka temperatura
- spori, brzi ili dodatni otkucaji srca
- veliki napadaj („grand mal konvulzije“), migrena
- vjerovanje u stvari koje nisu istinite, zbunjenost, iskrivljenja uvjerenja (iluzije)
- jaka bol u trbuhu, često s mučninom i povraćanjem
- problemi s krvnim žilama mozga (moždani udar, cerebralni arteritis ili cerebralna okluzija)
- erektilna disfunkcija, dugotrajne erekcije, koje su ponekad bolne, ili češće erekcije.
- Poremećaji krvnih stanica (povećanje i smanjenje broja)
- pretjerani nekontrolirani govor
- pancitopenija

Učinci na rast

Kada se koristi dulje od godinu dana, metilfenidat može uzrokovati smanjeni rast kod neke djece. To pogađa manje od 1 od 10 djece.

- Može doći do izostanka dobivanja na težini ili visini.
- Vaš liječnik će pažljivo pratiti Vašu visinu i težinu, kao i to koliko dobro jedete.
- Ako ne rastete prema očekivanjima, liječenje metilfenidatom može se prekinuti na kratko vrijeme.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tuzulby

Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Bočicu čuvati dobro zatvorenu radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tuzulby sadrži

- Djelatna tvar je metilfenidatklorid.

Jedna tableta za žvakanje sadrži 20 mg metilfenidatklorida

Jedna tableta za žvakanje sadrži 30 mg metilfenidatklorida

Jedna tableta za žvakanje sadrži 40 mg metilfenidatklorida

- Ostale pomoćne tvari su natrijev polistirensulfonat, povidon (E 1201), triacetin (E 1518), poli(vinilacetat), natrijev laurilsulfat, manitol (E 421), ksantanska guma, (E 415), krospovidon (E 1202), mikrokristalična celuloza (E 460), guar guma (E 412), aspartam (E 951), citratna kiselina, aroma trešnje, talk (E 553b), koloidni hidratizirani silicijev dioksid, magnezijev stearat, poli(vinilni alkohol), makrogol, polisorbat 80 (E 433)

Kako Tuzulby izgleda i sadržaj pakiranja

Tuzulby 20 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 6,8 x 14,7 mm, s utisnutim oznakama „N2” i „N2” na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta za žvakanje se može razdijeliti na jednake doze.

Tuzulby 30 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 7,7 x 16,8 mm, s utisnutim oznakama „N3” i „N3” na jednoj strani i razdjelnom crtom na drugoj strani.

Tableta za žvakanje se može razdijeliti na jednake doze.

Tuzulby 40 mg tablete za žvakanje s produljenim oslobađanjem su točkasto prošarane, gotovo bijele obložene tablete oblika kapsule, veličine 8,5 x 18,5 mm, s utisnutim oznakama „NP14” na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

Tuzulby je dostupan u bočici koja sadrži spremnik sa sredstvom za sušenje od 2 g sa zatvaračem sigurnim za djecu koji sadrži 30 tableta za žvakanje s produljenim oslobađanjem

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španjolska

Tel: +34 93 602 24 21

E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 602 24 21

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V
Tel.: +31 70 208 5211

Norge

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

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.:+43 2236 389836

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

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

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

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

Latvija

Laboratorios Lesvi, S.L.
Tel: +34 93 602 24 21

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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