

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter  
Tuzulby 30 mg depottyggetabletter  
Tuzulby 40 mg depottyggetabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Tuzulby 20 mg depottyggetabletter

Hver tablett inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 17,30 mg metylfenidat.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 6,1 mg aspartam (E 951).

### Tuzulby 30 mg depottyggetabletter

Hver tablett inneholder 30 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 25,95 mg metylfenidat.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 9,15 mg aspartam (E 951).

### Tuzulby 40 mg depottyggetabletter

Hver tablett inneholder 40 mg metylfenidathydroklorid tilsvarende 34,59 mg metylfenidat.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 12,2 mg aspartam (E 951).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

### Depottyggetablett

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter er flekkete, off-white, 6,8 x 14,7 mm kapselformede, drasjerte tabletter, preget med "N2" "N2" på den ene siden og har delestrek på den andre siden. Tyggetablettene kan deles i like doser.

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter er sprakket, off-white, 7,7 x 16,8 mm kapselformede drasjerte tabletter, preget med "N3" "N3" på den ene siden og har delestrek på den andre siden. Tyggetablettene kan deles i like doser.

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter er sprakket, off-white, 8,5 x 18,5 mm kapselformede, drasjerte tabletter, preget med "NP14" på den ene siden og er glatte på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Tuzulby er indisert som en del av et omfattende behandlingsprogram for oppmerksomhets- / hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD) hos barn og ungdom 6-17 år når avhjelpende tiltak alene viser seg å være utilstrekkelige.

Behandling må være under tilsyn av en spesialist i adferdsforstyrrelser hos barn. Diagnosen bør stilles i henhold til kriteriene i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) eller retningslinjene i International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) og bør være basert på en fullstendig historikk og evaluering av pasienten. Diagnose kan ikke stilles utelukkende ved tilstedeværelse av ett eller flere symptomer.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må innledes under tilsyn av en spesialist på adferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom.

### Dosering

Tuzulbi depotpyggetabletter består av en komponent med umiddelbar frisetting (30 % av dosen, som sikrer rask innsettende virkning) og en depot-komponent (70 % av dosen, som er utformet for å opprettholde terapeutiske plasmanivåer over en lengre periode). Dette legemidlet er utviklet for å levere terapeutiske plasmanivåer i en periode på ca. 8 timer etter administrering (se også pkt. 5.2).

### *Dosetitrering*

Nøye dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med metylfenidat. Dosetitrering bør startes med lavest mulig dose.

Andre legemidler som inneholder metylfenidat med forskjellige styrker kan være tilgjengelige. Bytte fra metylfenidatholdige legemidler med umiddelbar frisetting til Tuzulbi depotpyggetabletter, administrert som en enkeltdose, gir sammenlignbar total eksponering av metylfenidat sammenlignet med samme totale dose av formuleringen med umiddelbar frisetting administrert to ganger daglig. Den anbefalte dosen av Tuzulbi bør være lik den totale daglige dosen av den metylfenidatholdige formuleringen med umiddelbar frisetting. En total daglig dose på 60 mg skal ikke overskrides. Eksempler er gitt i tabellen nedenfor.

| <b>Metylfenidatdose med umiddelbar frisetting</b> | <b>Tuzulbydose</b>   |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| 10 mg metylfenidat to ganger daglig               | 20 mg én gang daglig |
| 15 mg metylfenidat to ganger daglig               | 30 mg én gang daglig |
| 20 mg metylfenidat to ganger daglig               | 40 mg én gang daglig |
| 30 mg metylfenidat to ganger daglig               | 60 mg én gang daglig |

### *Behandling av hyperkinetiske forstyrrelser / ADHD hos barn og ungdom (fra 6 år til under 18 år)*

For pasienter fra 6 år til under 18 år er den anbefalte startdosen 20 mg gitt oralt én gang daglig om morgenen. Dosen kan titreres opp eller ned ukentlig i trinn på 10 mg, 15 mg eller 20 mg. Dosene på 10 mg og 15 mg kan hver oppnås ved å dele de funksjonelt skårede henholdsvis 20 mg og 30 mg tablettene i to. Dosen bør individualiseres i henhold til pasientens behandlingsbehov og respons.

Maksimal daglig dose av metylfenidat er 60 mg for behandling av barn og ungdom (fra 6 til mindre enn 18 år) med ADHD.

### *Langtidsbruk (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom (fra 6 år til under 18 år)*

Sikkerheten og effekten av langtidsbruk av metylfenidat har ikke blitt systematisk evaluert i kontrollerte studier. Behandling med metylfenidat bør ikke og trenger ikke være på ubestemt tid. Behandling med metylfenidat avbrytes vanligvis under eller etter puberteten. Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom (fra 6 år til under 18 år) med ADHD, bør med jevne mellomrom revurdere langtidsnyttene av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten medisin for å vurdere pasientens funksjon uten farmakoterapi. Det anbefales at metylfenidat fjernes minst én gang årlig for å vurdere barnets tilstand (fortrinnsvis i skoleferier). Forbedring kan opprettholdes når legemidlet seponeres enten midlertidig eller permanent.

### *Dosereduksjon og seponering*

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter passende dosejustering over en periode på en måned. Dersom det oppstår paradoksal forverring av symptomer eller andre alvorlige bivirkninger, skal dosen reduseres eller seponeres.

### Spesielle populasjoner

#### *Voksne*

Metylfenidat er ikke indisert for bruk hos voksne med ADHD. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

#### *Eldre*

Metylfenidat bør ikke brukes hos eldre. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Metylfenidat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Metylfenidat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

### Pediatrisk populasjon

Metylfenidat skal ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt av metylfenidat i denne aldersgruppen er ikke fastslått.

### Administrasjonsmåte

Tuzulby er til oral bruk.

Tuzulby skal gis oralt én gang daglig om morgenen med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Tuzulby må tygges og ikke svelges hel eller knuses.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Grønn stær
- Fekromocytom
- Under behandling med monoaminoksidase (MAO)-hemmere, eller innen minimum 14 dager etter seponering av disse legemidlene, på grunn av risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.5)
- Hypertyreose eller tyreotoksikose
- Diagnose eller historikk med alvorlig depresjon, anoreksia nervosa / anorektiske lidelser, selvmordstendenser, psykotiske symptomer, alvorlige stemningslidelser, mani, schizofreni, psykopatisk / borderline personlighetsforstyrrelse
- Diagnose eller historie med alvorlig og episodisk (type 1) bipolar (affektiv) lidelse (som ikke er godt kontrollert)
- Eksisterende kardiovaskulære lidelser inkludert alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopati, hjerteinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopati (lidelser forårsaket av dysfunksjonen til ionekanaler) (se pkt 4.4)
- Eksisterende cerebrovaskulære lidelser, cerebral aneurisme, vaskulære abnormiteter inkludert vaskulitt eller hjerneslag eller kjente risikofaktorer for cerebrovaskulære lidelser

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Beslutningen om å bruke legemidlet må være basert på en meget grundig vurdering av alvorlighetsgraden og kronisiteten til barnets/ungdommens symptomer sett i sammenheng med barnets/ungdommens alder.

##### Screening før behandling

Før forskrivning er det nødvendig å gjennomføre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og hjerterefrekvens. En omfattende medisinsk historie bør dokumentere samtidige legemidler, tidligere og nåværende komorbide medisinske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiehistorikk med plutselige hjerte- eller uforklarlig død eller malign arytmi, og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling på et vekstdiagram (se pkt. 4.3).

##### Langtidsbruk (mer enn 12 måneder) hos barn og ungdom

Sikkerheten og effekten av langtidsbruk av metylfenidat har ikke blitt systematisk evaluert i kontrollerte studier. Behandling med metylfenidat bør og trenger ikke være av ubestemt varighet. Behandling med metylfenidat avsluttes vanligvis under eller etter puberteten. Pasienter som gjennomgår langtidsbehandling (dvs. mer enn 12 måneder), må ha nøye kontinuerlig overvåking i henhold til veiledningen i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær status, vekst, appetitt, utvikling av nye eller forverring av allerede eksisterende psykiatriske lidelser. Psykiatriske lidelser som skal overvåkes er beskrevet nedenfor, og inkluderer (men er ikke begrenset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller fiendtlig oppførsel, agitasjon, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger, irritabilitet, mangel på spontanitet, tilbaketrekning og overdreven perseverasjon.

Legen som velger å bruke metylfenidat i lengre perioder (over 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD, bør med jevne mellomrom revurdere den langtidsnytt av legemidlet for den enkelte pasient med prøveperioder uten medisiner for å vurdere pasientens funksjon uten farmakoterapi. Det anbefales at metylfenidat fjernes minst én gang årlig for å vurdere barnets tilstand (fortrinnsvis i skoleferier). Forbedring kan opprettholdes når legemidlet er enten midlertidig eller permanent seponert.

##### Kardiovaskulær status

Pasienter som vurderes for behandling med sentralstimulerende legemidler bør ha en nøye anamnese (inkludert vurdering for en familiehistorikk med plutselig hjertedød eller uforklarlig død eller ondartet arytmi) og fysisk undersøkelse for å vurdere forekomsten av hjertesykdom, og bør gjennomgå ytterligere hjerreevaluering av spesialist hvis første funn tyder på slik historikk eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer, slik som hjertebank, anstrengende brystmerter, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som tyder på hjertesykdom under metylfenidatbehandling, bør gjennomgå en umiddelbar hjerreevaluering av spesialist.

Analyser av data fra kliniske studier av metylfenidat hos barn og ungdom med ADHD viste at pasienter som bruker metylfenidat ofte, kan oppleve endringer i diastolisk og systolisk blodtrykk på over 10 mmHg i forhold til kontroller. De kort- og langsiktige kliniske konsekvensene av disse kardiovaskulære effektene hos barn og ungdom er ikke kjent, men muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes som følge av effektene observert i data fra kliniske studier. Forsiktighet er indisert ved behandling av pasienter hvis underliggende medisinske tilstander kan bli kompromittert av økning i blodtrykk eller hjerterefrekvens. Se pkt. 4.3 for tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert.

Kardiovaskulær status bør overvåkes nøye. Blodtrykk og puls bør registreres på centildigrammet ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned.

*Plutselig død og eksisterende strukturelle anomalier i hjertet eller annen alvorlig hjertesykdom*  
Plutselig død er rapportert i forbindelse med bruk av stimulerende midler for sentralnervesystemet (CNS) i vanlige doser hos barn og ungdom, hvorav noen hadde strukturelle anomalier i hjertet eller

andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om noen alvorlige hjerteproblemer alene kan medføre økt risiko for plutselig død, anbefales ikke sentralstimulerende legemidler hos barn eller ungdom med kjente strukturelle hjerteavvik, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gjøre dem mer sårbare overfor de sympatomimetiske effektene av et sentralstimulerende legemiddel.

#### *Feilbruk og kardiovaskulære hendelser*

Feilbruk av sentralstimulerende midler kan være assosiert med plutselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

#### *Cerebrovaskulære lidelser*

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstander der behandling med metylfenidat er kontraindisert. Pasienter med ytterligere risikofaktorer (som en historie med kardiovaskulær sykdom, samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykket) bør undersøkes for nevrologiske tegn og symptomer ved hvert besøk etter oppstart av behandling med metylfenidat.

Cerebral vaskulitt ser ut til å være svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på eksponering for metylfenidat. Det er lite som tyder på at pasienter med høyere risiko kan identifiseres, og de første symptomene kan være den første indikasjonen på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose, basert på en høy grad av mistanke, kan muliggjøre en raskseponering av metylfenidat og tidlig behandling. Diagnosen bør derfor vurderes hos alle pasienter som utvikler nye nevrologiske symptomer som er forenlige med cerebral iskemi under metylfenidatbehandling. Disse symptomene kan omfatte alvorlig hodepine, nummenhet, svekkelse, lammelse og nedsatt koordinasjon, syn, taleevne, språk eller hukommelse.

#### Psykiatriske lidelser

Komorbiditet av psykiatriske lidelser ved ADHD er vanlig og bør tas i betraktning ved forskrivning av sentralstimulerende legemidler. Ved nye psykiatriske symptomer eller forverring av allerede eksisterende psykiatriske lidelser, bør metylfenidat ikke gis, med mindre fordelene oppveier risikoene for pasienten.

Utvikling av nye eller forverring av eksisterende psykiatriske lidelser bør overvåkes ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Seponering av behandlingen kan være aktuelt.

#### Forverring av allerede eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske pasienter kan administrering av metylfenidat forverre symptomene på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

#### Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer

Utvikling av nye psykotiske symptomer (visuelle/taktile/hørselmessige hallusinasjoner og vrangforestillinger) eller mani hos barn og ungdom uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan være forårsaket av metylfenidat ved vanlige doser (se pkt. 4.8). Hvis maniske eller psykotiske symptomer oppstår, bør en mulig årsakssammenheng med metylfenidat vurderes, og seponering av behandlingen kan være aktuelt.

#### Aggressiv eller fiendtlig oppførsel.

Forekomst eller forverring av aggresjon eller fiendtlighet kan være forårsaket av behandling med sentralstimulerende midler. Pasienter som behandles med metylfenidat bør overvåkes nøye for utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet ved behandlingsstart, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk. Legen bør vurdere behovet for justering av behandlingsregimet hos pasienter som opplever atferdsendringer, med tanke på at opp- eller nedtitrering kan være aktuelt.

### Selv mordstendens

Pasienter som utvikler selvmordstanker eller -adferd under behandling for ADHD, bør umiddelbart vurderes av legen. Det bør vurderes om dette kan skyldes forverring av en underliggende psykiatrisk tilstand og om behandling med metylfenidat kan være en mulig årsak. Det kan være nødvendig med behandling av en underliggende psykiatrisk tilstand og en mulig seponering av metylfenidat skal vurderes.

### Tics

Metylfenidat er assosiert med utbruddet eller forverringen av motoriske og verbale tics. Forverring av Tourettes syndrom er også rapportert. Familieanamnese bør vurderes og klinisk evaluering av tics eller Tourettes syndrom hos barn bør gjøres før bruk av metylfenidat. Pasienter bør følges opp regelmessig med hensyn på utbrudd eller forverring av tics under behandling med metylfenidat. Kontroll bør gjøres ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.

### Angst, agitasjon eller spenning

Metylfenidat er assosiert med forverring av allerede eksisterende angst, agitasjon eller spenning. Klinisk evaluering for angst, agitasjon eller spenning bør skje før bruk av metylfenidat, og pasienter bør følges opp regelmessig for utvikling eller forverring av disse symptomene under behandlingen, ved hver dosejustering og deretter minst hver 6. måned eller hvert besøk.

### Bipolar lidelse

Spesiell forsiktighet bør utvises ved bruk av metylfenidat for å behandle ADHD hos pasienter med samtidig bipolar lidelse (inkludert ubehandlet type 1 bipolar lidelse eller andre former for bipolar lidelse) på grunn av bekymring for mulig utløsning av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med metylfenidat, bør pasienter med samtidige depressive symptomer screenes tilstrekkelig for å avgjøre om de har risiko for bipolar lidelse; slik screening bør inkludere en detaljert psykiatrisk historie, inkludert en familiehistorikk med selvmord, bipolar lidelse og depresjon. Tett oppfølging under behandling er avgjørende hos disse pasientene (se "Psykiatriske lidelser" ovenfor og pkt. 4.2). Pasienter bør følges opp med hensyn på disse symptomene ved hver dosejustering, deretter minst hver 6. måned og ved hvert besøk.

### Vekst

Moderat redusert vektøkning og veksthemming er rapportert ved langtidsbruk av metylfenidat hos barn (se pkt. 4.8).

Effekten av metylfenidat på sluthøyde og sluttvekt er foreløpig ukjent og undersøkes.

Veksten bør følges opp under behandling med metylfenidat: høyde, vekt og appetitt bør kontrolleres minst hver 6. måned og registreres i et vekstskjema.

Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke vokser eller øker som forventet i høyde eller vekt.

### Anfall

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Metylfenidat kan senke terskelen for epileptisk anfall hos pasienter med tidligere anfallshistorie, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall og i sjeldne tilfeller hos pasienter uten krampeanfall og EEG-avvik. Dersom anfallsfrekvensen øker eller det oppstår anfall for første gang, bør metylfenidat seponeres.

### Misbruk, feilbruk og ulovlig bruk

Pasienter bør følges nøye opp med hensyn på risikoen for ulovlig bruk, feilbruk og misbruk av metylfenidat.

Metylfenidat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent narkotika- eller alkoholavhengighet på grunn av en mulighet for misbruk, feilbruk eller ulovlig bruk.

Kronisk misbruk av metylfenidat kan føre til betydelig toleranse og psykisk avhengighet med varierende grad av avvikende atferd. Direkte psykotiske episoder kan oppstå, spesielt som respons på parenteralt misbruk.

Pasientens alder, tilstedeværelsen av risikofaktorer for utvikling av lidelser forbundet med bruk av slike stoffer (som komorbid opposisjonell trass eller atferdsforstyrrelse og bipolar lidelse), tidligere eller nåværende rusmisbruk bør tas i betraktning når det avgjøres hvilken behandling som skal gis for ADHD. Forsiktighet må utvises hos emosjonelt ustabile pasienter, for eksempel de med en historikk med narkotika- eller alkoholavhengighet, fordi slike pasienter kan øke dosen på eget initiativ.

For enkelte ruspasienter med høy risiko kan det hende at metylfenidat eller andre sentralstimulerende midler ikke er egnet, og ikke-stimulerende behandling bør vurderes.

### Seponering

Nøye tilsyn er nødvendig under seponering, siden dette kan avsløre depresjon så vel som kronisk overaktivitet. Noen pasienter kan trenge langtidsoppfølging.

Nøye tilsyn er nødvendig ved seponering etter misbruk av legemidlet, siden alvorlig depresjon kan oppstå.

### Valg av metylfenidatformulering

Valget av formulering av metylfenidatholdig legemiddel må tas av behandlende spesialist på individuelt grunnlag og avhenger av den tiltenkte varigheten av effekten.

### Narkotikascreening

Dette legemidlet inneholder metylfenidat som kan indusere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, spesielt med immunologiske metoder.

### Nyre- eller leverinsuffisiens

Det er ingen erfaring med bruk av metylfenidat hos pasienter med nyre- eller leverinsuffisiens.

### Hematologiske virkninger

Sikkerheten ved langtidsbehandling med metylfenidat er ikke fullstendig kjent. Ved leukopeni, trombocytopeni, anemi eller andre endringer, inkludert endringer som indikerer alvorlig nyre- eller leversykdom, bør seponering av behandlingen vurderes.

### Priapisme

Langvarige og smertefulle ereksjoner er rapportert i forbindelse med metylfenidatpreparater, hovedsakelig i forbindelse med endring i behandlingsregimet med metylfenidat. Pasienter som utvikler unormalt vedvarende eller hyppige og smertefulle ereksjoner, bør oppsøke legehjelp umiddelbart.

### Økt intraokulært trykk og glaukom

Det er rapportert om økt intraokulært trykk (IOT) og glaukom (inkludert åpenvinklet glaukom og trangvinklet glaukom) forbundet med metylfenidatbehandling (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å kontakte lege dersom de opplever symptomer som tyder på økt IOT og glaukom. En oftalmolog bør konsulteres og seponering av metylfenidat bør vurderes dersom IOT øker (se pkt. 4.3). Oftalmologisk overvåking av pasienter med tidligere økt IOT anbefales.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

##### *Aspartam (E 951)*

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter inneholder 6,1 mg aspartam (E 951) i hver tablett.

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter inneholder 9,15 mg aspartam (E 951) i hver tablett.

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter inneholder 12,2 mg aspartam (E 951) i hver tablett.

Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

##### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottyggetablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Farmakokinetisk interaksjon

Det er ikke kjent hvordan metylfenidat kan påvirke plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved å kombinere metylfenidat med andre legemidler, spesielt de med et smalt terapeutisk vindu.

Metylfenidat metaboliseres ikke av cytokrom P450 i en klinisk relevant grad. Induktorer eller hemmere av cytokrom P450 forventes ikke å ha noen relevant innvirkning på metylfenidats farmakokinetikk. Motsatt hemmer ikke d- og l-enantiomerene av metylfenidat cytokrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A på relevant måte.

Imidlertid er det rapporter som indikerer at metylfenidat kan hemme metabolismen av antikoagulanter av kumarintypen, antikonvulsiva (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon) og noen antidepressiva (trisykliske antidepressiva og selektive serotoninreopptakshemmere). Når du starter og avslutter behandling med metylfenidat, kan det være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene som allerede tas og etablere plasmakonsentrasjoner av legemidlet (eller for kumarin, koagulasjonstider).

#### Farmakodynamiske interaksjoner

##### *Antihypertensive legemidler*

Metylfenidat kan redusere effektiviteten til legemidler som brukes til å behandle hypertensjon.

##### *Bruk sammen med legemidler som øker blodtrykket*

Forsiktighet anbefales hos pasienter som behandles med metylfenidat med andre legemidler som også kan øke blodtrykket (se også avsnitt om kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilstander i pkt. 4.4).

På grunn av mulig hypertensiv krise er metylfenidat kontraindisert hos pasienter som behandles (for øyeblikket eller i løpet av de siste to ukene) med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

##### *Bruk med alkohol*

Alkohol kan forverre bivirkningene i CNS med psykoaktive legemidler, inkludert metylfenidat. Det er derfor tilrådelig for pasienter å avstå fra alkohol under behandlingen.

##### *Bruk med halogenerte anestesimidler*

Det er risiko for plutselig økning av blodtrykk og puls under kirurgiske inngrep. Hvis et kirurgisk inngrep er planlagt, bør metylfenidatbehandling ikke brukes samme dag som inngrepet.

#### *Bruk med sentralt virkende $\alpha_2$ -agonister (f.eks. klonidin)*

Alvorlige bivirkninger, inkludert plutselig død, er rapportert ved samtidig bruk med klonidin. Sikkerheten ved bruk av metylfenidat i kombinasjon med klonidin eller andre sentralt virkende alfa-2-agonister har ikke blitt systematisk undersøkt.

#### *Bruk med dopaminerge legemidler*

Forsiktighet anbefales når metylfenidat administreres samtidig med dopaminerge legemidler, inkludert antipsykotika. Fordi en dominerende virkning av metylfenidat er å øke ekstracellulære dopaminnivåer, kan metylfenidat være assosiert med farmakodynamiske interaksjoner når det administreres sammen med direkte og indirekte dopaminagonister (inkludert DOPA og trisykliske antidepressiva) eller med dopaminantagonister inkludert antipsykotika.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Data fra en kohortstudie av totalt ca. 3 400 svangerskap eksponert i første trimester tyder ikke på økt risiko for generelle fødselsdefekter. Det var en liten økt forekomst av hjertemisdannelser (sammenslått justert relativ risiko, 1,3; 95 % KI, 1,0-1,6) tilsvarende 3 ytterligere spedbarn født med medfødte hjertemisdannelser per 1 000 kvinner som fikk metylfenidat i løpet av første trimester av svangerskapet, sammenlignet med ikke-eksponerte graviditeter. Tilfeller av neonatal kardiorespiratorisk toksisitet, spesielt føtal takykardi og pustebesvær, er rapportert ved spontanrapportering.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved maternelle toksiske doser (se pkt. 5.3).

Metylfenidat skal ikke brukes under graviditet med mindre det er tatt en klinisk beslutning om at utsettelse av behandlingen kan utgjøre en større risiko for graviditeten.

#### Amming

Metylfenidat er påvist i morsmelk hos kvinner behandlet med metylfenidat.

Det er én kasusrapport om et spedbarn som opplevde en uspesifisert vektreduksjon i løpet av eksponeringsperioden, men som kom seg og gikk opp i vekt etter at moren avsluttet behandlingen med metylfenidat.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Det må tas en beslutning om å avbryte ammingen eller å seponere/avstå fra metylfenidatbehandling med hensyn til fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for kvinnen.

#### Fertilitet

Ingen humane data om effekten av metylfenidat på fertilitet er tilgjengelig.

Metylfenidat svekket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnmus.

Ingen klinisk relevante effekter på fertilitet ble observert i dyrestudier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Metylfenidat har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsvansker, diplopi og tåkesyn. Pasienter bør advares om disse bivirkningene og informeres om at hvis de blir påvirket, bør de unngå potensielt farlige aktiviteter som å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

## Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Generelt er de vanligste bivirkningene som er rapportert i forbindelse med metylfenidatbehandling med en svært vanlig frekvens nedsatt appetitt, søvnløshet, nervøsitet, hodepine, kvalme og munntørrehet.

### Bivirkningstabell

Tabell 1 nedenfor viser alle bivirkninger rapportert under kliniske studier og erfaring etter markedsføring med metylfenidat, så vel som de bivirkningene som er rapportert med andre metylfenidathydrokloridformuleringer. Hvis bivirkningsfrekvensene rapportert med metylfenidat og andre metylfenidathydrokloridformuleringer var forskjellige, ble den høyeste frekvensen fra sikkerhetsdatabasene brukt.

Bivirkninger er oppført etter MedDRA-databasen for organklasser og frekvenskonvensjon som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1. Bivirkninger**

| Organklasser                                  | Bivirkninger                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Frekvenskonvensjon |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer           | Nasofaryngitt                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vanlige            |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer        | Leukopeni, trombocytopeni<br>anemi, trombocytopenisk purpura                                                                                                                                                                                                                                                    | Svært sjeldne      |
|                                               | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ikke kjent         |
| Forstyrrelser i immunsystemet                 | Overfølsomhetsreaksjoner som<br>angioneurotisk ødem,<br>anafylaktiske reaksjoner,<br>aurikulær hevelse, bulløse<br>tilstander, eksfoliative tilstander,<br>urtikaria, pruritus*, utslett og<br>utbrudd*                                                                                                         | Uvanlige           |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer* | Nedsatt appetitt**                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Svært vanlige      |
|                                               | Anoreksi, moderat redusert vekt,<br>redusert høydeøkning*                                                                                                                                                                                                                                                       | Vanlige            |
| Psykiatriske lidelser*                        | Søvnløshet, nervøsitet                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Svært vanlige      |
|                                               | Unormal oppførsel, aggresjon*,<br>affektlabilitet, agitasjon*,<br>anoreksi, angst*, depresjon*,<br>irritabilitet, rastløshet**<br>søvnforstyrrelse**, redusert<br>libido**, panikkanfall, stress,<br>bruksisme                                                                                                  | Vanlige            |
|                                               | Hypervigilans, auditive, visuelle<br>og taktile hallusinasjoner*, endret<br>sinnsstemning,<br>humørsvingninger, sinne,<br>selvmordstanker*, lett for å gråte,<br>psykotiske lidelser*, tics*,<br>forverring av allerede<br>eksisterende tics eller Tourettes<br>syndrom*, spenning,<br>følelsesmessig utflating | Uvanlige           |
|                                               | Mani*, desorientering,<br>libidoforstyrrelse, tvangslidelser                                                                                                                                                                                                                                                    | Sjeldne            |

|                                                        |                                                                                                                                                                           |                |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                                                        | (OCD) (inkludert trikotillomani og dermatillomani)                                                                                                                        |                |
|                                                        | Selvmondsforsøk, selvmord*, forbigående deprimert humør*, unormal tenkning, apati                                                                                         | Svært sjeldne  |
|                                                        | Vrangforestillinger*, tankeforstyrrelser*, forvirringstilstand, avhengighet, logoré*****                                                                                  | Ikke kjent     |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Hodepine                                                                                                                                                                  | Svært vanlige  |
|                                                        | Skjelving**, somnolens, svimmelhet, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet                                                                                               | Vanlige        |
|                                                        | Sedasjon, akatysi, nedsatt appetitt                                                                                                                                       | Uvanlige       |
|                                                        | Kramper, koreo-atetoide bevegelser, reversibelt iskemisk nevrologisk underskudd, malignt neuroleptisk syndrom (NMS)***                                                    | Svært sjeldne  |
|                                                        | Cerebrovaskulære lidelser* (inkludert vaskulitt, hjerneblødninger, cerebrovaskulære ulykker, cerebral arteritt, cerebral okklusjon), grand mal-kramper*, migrene, dysfemi | Ikke kjent     |
| Øyesykdommer                                           | Diplopi, tåkesyn                                                                                                                                                          | Uvanlige       |
|                                                        | Tørre øyne*****                                                                                                                                                           | Mindre vanlige |
|                                                        | Vansker med visuell akkommodasjon, mydriasis, synsforstyrrelser                                                                                                           | Sjeldne        |
|                                                        | Økt intraokulært trykk, glaukom                                                                                                                                           | ikke kjent:    |
| Hjertesykdommer                                        | Takykardi, hjertebank, arytmi                                                                                                                                             | Vanlige        |
|                                                        | Brystsmerter                                                                                                                                                              | Uvanlige       |
|                                                        | Angina pectoris                                                                                                                                                           | Sjeldne        |
|                                                        | Hjertestans, hjerteinfarkt                                                                                                                                                | Svært sjeldne  |
|                                                        | Supraventrikulær takykardi, bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, ekstrasystoler                                                                                       | Ikke kjent     |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Epistakse                                                                                                                                                                 | Ikke kjent     |
| Karsykdommer                                           | Hypertensjon, perifer kulde**                                                                                                                                             | Vanlige        |
|                                                        | Cerebral arteritt og/eller okklusjon, Raynauds fenomen                                                                                                                    | Svært sjeldne  |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Kvalme**, munntørrethet**                                                                                                                                                 | Svært vanlige  |
|                                                        | Magesmerter, diaré, ubehag i magen, oppkast, dyspepsi*, tannpine*                                                                                                         | Vanlige        |
|                                                        | Forstoppelse                                                                                                                                                              | Uvanlige       |
| Sykdommer i lever og galleveier                        | Forhøyelser av leverenzymmer                                                                                                                                              | Uvanlige       |
|                                                        | Unormale leverfunksjoner, inkludert leverkoma                                                                                                                             | Svært sjeldne  |
| Hud- og underhudssykdommer                             | Hyperhidrosis**, alopecia, kløe, utslett, urtikaria                                                                                                                       | Vanlige        |

|                                                           |                                                                                                             |               |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                           | Angionevrotisk ødem, bulløse tilstander, eksfolieringstilstander                                            | Uvanlige      |
|                                                           | Makulautslett, erytem                                                                                       | Sjeldne       |
|                                                           | Erythema multiforme, eksfolierende dermatitt, fast medikamentutbrudd                                        | Svært sjeldne |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Artralgi                                                                                                    | Vanlige       |
|                                                           | Myalgi, muskelrykninger, muskelstramhet                                                                     | Uvanlige      |
|                                                           | Muskelspasmer                                                                                               | Svært sjeldne |
|                                                           | Trismus                                                                                                     | Ikke kjent    |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Hematuri                                                                                                    | Uvanlige      |
|                                                           | Inkontinens                                                                                                 | Ikke kjent    |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Gynekomasti                                                                                                 | Sjeldne       |
|                                                           | Erektile dysfunksjon, priapisme, økt ereksjon og langvarig ereksjon                                         | Ikke kjent    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Pyreksi, veksthemming ved langvarig bruk hos barn og ungdom*, urolig følelse, tretthet**, tørst             | Vanlige       |
|                                                           | Brystmerter                                                                                                 | Uvanlige      |
|                                                           | Plutselig hjertedød *                                                                                       | Svært sjeldne |
|                                                           | Ubehag i brystet, hyperpyreksi                                                                              | Ikke kjent    |
| Undersøkelser                                             | Endringer i blodtrykk og hjerterefrekvens (vanligvis en økning)*, vekten gikk ned *                         | Vanlige       |
|                                                           | Bilyd på hjertet*, økt leverenzym                                                                           | Uvanlige      |
|                                                           | Alkalisk fosfatase i blod økt, økt bilirubin i blod, redusert antall blodplater, unormalt antall hvite blod | Svært sjeldne |

\* Se pkt. 4.4 "Advarsler og forsiktighetsregler"

\*\* Bivirkninger fra kliniske studier hos voksne pasienter som ble rapportert med en høyere frekvens enn hos barn og ungdom.

\*\*\* Rapporter var dårlig dokumentert og i de fleste tilfeller fikk pasienter også andre legemidler, så rollen til metylfenidat er uklar

\*\*\*\* Disse oppstår vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan lindres ved samtidig matinntak

\*\*\*\*\* Tilfeller av misbruk og avhengighet er beskrevet, oftere med formuleringer med umiddelbar frisetting.

\*\*\*\*\* Frekvens ut ifra kliniske studier hos voksne og ikke basert på data fra kliniske studier hos barn og ungdom; kan også være relevant for barn og ungdom.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av plutselig død er også rapportert i forbindelse med bruk av sentralstimulerende midler i vanlige doser hos barn, hvorav noen hadde strukturelle hjerteavvik eller andre alvorlige hjerteproblemer. Kardiovaskulær status bør vurderes og overvåkes nøye (se pkt. 4.4.)

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved behandling av pasienter med overdose, må det tas hensyn til forsinket frisetting av metylfenidat fra formuleringer med forlenget virkningsvarighet.

### Tegn og symptomer

Akutt overdose, hovedsakelig på grunn av overstimulering av det sentrale og sympatiske nervesystemet, kan føre til oppkast, agitasjon, skjelvinger, hyperrefleksi, muskelrykninger, kramper (kan bli fulgt av koma), eufori, forvirring, hallusinasjoner, delirium, svette, rødme, hodepine, hyperpyreksi, takykardi, hjertebank, hjertearytmier, hypertensjon, mydriasis, tørre slimhinner og rabdomyolyse.

### Behandling

Det finnes ingen spesifikk motgift mot overdosering av metylfenidat. Behandlingen består av passende støttetiltak.

Pasienten må beskyttes mot selvskadning og mot ytre stimuli som vil forverre overstimulering som allerede er til stede. Hvis tegn og symptomer ikke er for alvorlige og pasienten er ved bevissthet, kan mageinnholdet tømmes ved hjelp av brekninger eller mageskylling. Før du utfører mageskylling, kontroller agitasjon og anfall hvis de er til stede og beskytt luftveiene. Andre tiltak for gastrointestinal detoksifisering inkluderer administrering av aktivt kull og et katartisk middel. I nærvær av alvorlig forgiftning bør en nøye titrert dose av et benzodiazepin gis før mageskylling utføres.

Intensivbehandling må gis for å opprettholde tilstrekkelig sirkulasjon og respirasjon. Ytre kjølingsprosedyrer kan være nødvendige for å redusere hyperpyreksi.

Effekten av peritonealdialyse eller ekstrakorporal hemodialyse ved overdosering av metylfenidat er ikke fastslått.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika, ATC-kode: N06BA04

### Virkningsmekanisme

Metylfenidat er et sentralstimulerende middel (psykostimulant) med mer uttalt effekt på sentrale enn på motoriske aktiviteter. Metylfenidat finnes i fire stereoisomerer, hvor treo-formen er den farmakodynamisk aktive konfigurasjonen. D-isomeren er farmakologisk mer aktiv enn L-isomeren.

Virkningsmekanismen hos mennesker er ikke fullt ut forstått; det antas imidlertid at effekten skyldes hemming av dopamingjenopptaket i striatum uten å utløse frisetting av dopamin. Spesielt binder metylfenidat seg til dopamintransportører (DAT) og noradrenalintransportører (NET) som vanligvis er ansvarlige for gjenopptak av disse nevrotransmitterne fra synaptisk spalte. Det blokkerer disse transportørene og forårsaker en økning i synaptiske nivåer av dopamin (DA) og noradrenalin (NE) og en økning i ekstracellulær DA i striatum, nucleus accumbens og prefrontal cortex. Både DA-reseptorsubtypene 1 (D1) og 2 (D2), samt  $\mu$ -opioidreseptoren er viktige for de givende og terapeutiske effektene av MPH. Likevel er mekanismen som metylfenidat gir de kognitive og atferdsmessige effektene ikke klart fastslått.

Den sentralstimulerende effekten kommer blant annet til uttrykk i økt konsentrasjonsevne, beredskap til å yte og ta beslutninger, psykofysisk aktivitet samt undertrykkelse av tretthet og fysisk utmattelse. Den indirekte sympatomimetiske effekten av metylfenidat hos mennesker kan også føre til økt blodtrykk, akselerasjon av pulsfrekvensen og en reduksjon i tonus i bronkialmuskulene. Disse effektene er vanligvis ikke veldig uttalte. Metylfenidat kan redusere appetitten og, ved høye doser, føre til en økning i kroppstemperaturen. Atferdsstereotyper kan også utløses ved høye doser eller etter langvarig bruk.

#### Befolkning farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) modellering og simulering

Populasjons-PK-modeller ble utviklet for metylfenidat for formuleringer med forlenget og umiddelbar frisetting. Det ble vist likhet på tvers av behandling med utvidet frisetting med hensyn til PD-utfallet. Modellering og simulering vurderte virkningen av forskjeller i PK-profilform mellom formuleringer med forlenget og umiddelbar frisetting på effekt, representert som SKAMP-score i målpopulasjonen av barn med ADHD. Resultatene av analysen støttet den påståtte kliniske non-inferioriteten i tidsrammen 12 timer etter dose for de foreslåtte formuleringene med forlenget frigivelse sammenlignet med formuleringen med øyeblikkelig frigjøring.

#### Studier av klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av metylfenidathydroklorid ble evaluert i en multisenter, doseoptimalisert, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie utført på 90 pediatriske personer i et laboratorieklasserom. Kvalifiserte personer var menn eller kvinner i alderen 6 til 12 år, med en diagnose av kombinert eller uoppmerksom ADHD og behov for farmakologisk behandling for deres tilstand. Diagnosen ble utført ved bruk av Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S; score  $\geq 3$ ) og Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS;  $\geq 90$  persentil i hyperaktiv-impulsiv subskala, uoppmerksom subskala eller totalscore). Studien startet med en 6-ukers åpen doseoptimeringsperiode med en innledende dose av metylfenidathydroklorid på 20 mg. Pasientene ble bedt om å tygge hver tablett én gang daglig om morgenen. Dosen kan titreres ukentlig i trinn på 10 til 20 mg til en optimal dose eller maksimal dose på 60 mg/dag ble nådd. Åttiseks (86) av de 90 registrerte forsøkspersonene gikk deretter inn i en 12 ukes randomisert, dobbeltblind, parallell gruppebehandlingsperiode med den individuelt optimaliserte dosen av metylfenidathydroklorid eller placebo. På slutten av den dobbeltblindede behandlingsperioden evaluerte laboratorieklasseromsbedømmerne og lærerne oppmerksomheten og oppførselen til forsøkspersonene, gjennom dagen ved å bruke Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn og Pelham (SKAMP) vurderingsskala. SKAMP-kombinert scoring, målt ved 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 og 13 timer etter dose i løpet av laboratorieklasseromsdagen ved slutten av den dobbeltblinde behandlingsperioden, ble brukt til å vurdere primære og viktige sekundære effektparametere. Det primære effektendepunktet var gjennomsnittet av behandlingseffekter over alle tidspunktene som spesifisert ovenfor i løpet av klasseromsdagen. De viktigste sekundære effektparametrene var begynnelse og varighet av klinisk effekt.

Totalt ble 85 forsøkspersoner evaluert, med en gjennomsnittsalder (standardavvik, SD) på 9,6 (1,69) år, både mannlige og kvinnelige forsøkspersoner, for enten hispanisk/latinsk eller ikke-hispanisk/latinsk etnisitet, 27,1 % hadde uoppmerksom ADHD-type og 72,9 % med kombinert ADHD-type, som alle hadde en ADHD-RS ved  $\geq 90$  persentil ved baseline. Totalt 39 (43,3 %) forsøkspersoner hadde tatt tidligere medisiner. De vanligste tidligere medisinene var sentralt virkende sympatomimetika (37,8 %). Metylfenidathydroklorid var statistisk signifikant overlegen placebo med hensyn til det primære endepunktet. Metylfenidathydroklorid viste også bedring i forhold til placebo 0,75, 2, 4 og 8 timer etter dosering. Begynnelsen av effekt for metylfenidathydroklorid ble bestemt til å være 2 timer etter dosering, og effekten ble opprettholdt gjennom 8-timers tidspunktet. SKAMP-underskala-poengsummen var parallell med SKAMP-kombinert poengsum. Hovedresultatene for de primære og sentrale sekundære effektvariablene oppnådd fra studien er presentert i tabellen nedenfor (tabell 2).

#### **Tabell 2. Resultater av primære og sentrale sekundære effektvariabler**

| Effektendepunkter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo                                                                                                                         | Metylfenidathydroklorid                                                                                                       | Behandlingsforskjell                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primært endepunkt:</b><br><b>Post-dose SKAMP-kombinerte scorer ved besøk 9</b><br>Gjennomsnittlige totale tidspunkter etter dose<br>n<br>LS gjennomsnitt (SE)                                                                                                                                                                                                                                                  | 43<br>19,1 (1,39)                                                                                                               | 42<br>12,1 (1,41)                                                                                                             | -7,0 (1,99), s < 0,001                                                                                                                                                                                              |
| <b>Viktige sekundære endepunkter:</b><br><b>Post-dose SKAMP-kombinerte scorer ved besøk 9</b><br>0,75 time etter dose<br>2 timer etter dosering<br>4 timer etter dosering<br>8 timer etter dosering<br>10 timer etter dosering<br>12 timer etter dosering<br>13 timer etter dosering<br><br><b>Post-dose PERMP-score ved besøk 9</b><br>Gjennomsnitt over alle post-dose-tidspunkter<br>n<br>LS gjennomsnitt (SE) | 18,3 (1,60)<br>20,3 (1,60)<br>19,9 (1,60)<br>19,4 (1,60)<br>17,7 (1,60)<br>19,4 (1,60)<br>18,5 (1,60)<br><br>43<br>103,5 (7,20) | 10,2 (1,62)<br>7,5 (1,62)<br>7,6 (1,62)<br>11,6 (1,62)<br>14,3 (1,62)<br>16,5 (1,62)<br>16,9 (1,62)<br><br>42<br>128,0 (7,30) | -8,2 (2,28), s < 0,001<br>-12,8 (2,28), s < 0,001<br>-12,3 (2,28), s < 0,001<br>-7,8 (2,28), s < 0,001<br>-3,4 (2,28), s = 0,133<br>-2,9 (2,28), s = 0,206<br>-1,6 (2,28), s = 0,496<br><br>24,5 (10,25), s = 0,017 |

LS: minste kvadrater; PERMP: Permanent produktmål for ytelse; SE: standardfeil; SKAMP: Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn og Pelham Rating Scale.

Både Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) og Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) skårer ble forbedret i løpet av den åpne doseoptimeringsperioden. På slutten av den åpne fasen ble alle forsøkspersoner ansett som enten mye forbedret eller veldig mye forbedret på CGI-I. Forbedringer ble også observert på ADHD-Rating Scale (RS) i løpet av den åpne doseoptimeringsperioden, og de fleste forsøkspersonene ble ansett som ADHD-RS-respondere. All Comprehensive Psychopathological Rating Scales (CPRS) viste en nedgang i skårer mellom baseline og besøk 8.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Virkestoffet metylfenidathydroklorid absorberes raskt og nesten fullstendig fra tablettene med umiddelbar frisetting. På grunn av omfattende first-pass metabolisme var den absolutte biotilgjengeligheten  $22 \pm 8$  % for d-enantiomeren og  $5 \pm 3$  % for l-enantiomeren. Maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) på ca. 11 ng/ml oppnås i gjennomsnitt 1-2 timer etter administrering av 0,30 mg/kg. Arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC) og  $C_{\max}$ , er proporsjonale med dosen.

Etter en enkelt oral dose på 40 mg metylfenidathydroklorid under fastende forhold, nådde plasmametylfenidat maksimal konsentrasjon ( $C_{\max}$ ) ved en median tid på 5 timer etter dosering. Metylfenidat  $C_{\max}$  og eksponering (areal under kurven, AUC) var henholdsvis ca. 12 ng/ml og 112 ng×t/ml.

Etter en enkelt oral dose på 40 mg under matforhold, viste metylfenidathydroklorid  $C_{\max}$  og AUC verdier på henholdsvis ca. 15 ng/ml og 133 ng×t/ml. Både AUC og  $C_{\max}$  var også proporsjonale med dosen mellom doseområdet 20-40 mg etter en enkeltdose tyggetabletter med forlenget frisetting hos friske personer under matforhold.

Det er betydelig inter- og intraindividuell variasjon i plasmakonsentrasjon.

### Mateffekt

Høyfettmåltid hadde ingen effekt på tiden til toppkonsentrasjon, og økte  $C_{\max}$  og systemisk eksponering ( $AUC_{0-\infty}$ ) av metylfenidat med henholdsvis ca. 20 % og 4 % etter en enkeltdoseadministrasjon på 40 mg metylfenidathydroklorid.

### Distribusjon

I blodet er metylfenidat og dets metabolitter fordelt mellom plasma (57 %) og erytrocytter (43 %). Binding av metylfenidat og dets metabolitter til plasmaproteiner er lav kl 10-33 %. Distribusjonsvolumet er  $2,65 \pm 1,11$  L/kg for d-metylfenidat og  $1,80 \pm 0,91$  L/kg for l-metylfenidat.

### Biotransformasjon

Metylfenidat metaboliseres raskt og nesten fullstendig av karboksylesterasen CES1A1. Det brytes først og fremst ned til ritalinsyre. Maksimale plasmanivåer av ritalinsyre nås ca. 2 timer etter dosering med en formulering med umiddelbar frisetting og er 30 til 50 ganger høyere enn for metylfenidat. Halveringstiden for ritalinsyre er omtrent det dobbelte av metylfenidat, og den systemiske clearance er 0,17 l/t/kg. Dette muliggjør akkumulering hos pasienter med nyresvikt. Siden ritalinsyre har liten eller ingen farmakodynamisk aktivitet, spiller dette en mindre rolle terapeutisk. Bare små mengder hydroksylerte metabolitter (f.eks. hydroksymetylfenidat og hydroksyritalsyre) kan påvises. Terapeutisk aktivitet ser ut til å være hovedsakelig begrenset til metylfenidat.

### Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonen av metylfenidat avtar monofasisk etter oral administrering av metylfenidathydroklorid. Den gjennomsnittlige terminale plasmahalveringstiden for metylfenidat var ca. 5 timer hos friske frivillige etter en enkeltdose på 40 mg. Kun små mengder (< 1 %) av uendret metylfenidat vises i urinen. Mesteparten av dosen skilles ut i urinen som ritalinsyre (60-86 %), antagelig uavhengig av pH.

Det ser ikke ut til å være noen forskjeller i farmakokinetikken til metylfenidat mellom barn med hyperkinetisk disorders/ADHD og friske voksne personer. Eliminasjonsdata fra pasienter med normal nyrefunksjon tyder på at nyreeliminering av umetabolisert metylfenidat knapt påvirkes av nedsatt nyrefunksjon. Renal utskillelse av hovedmetabolitten ritalinsyre kan være redusert.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Kreftfremkallende egenskaper

I livslange karsinogenitetsstudier hos rotter og mus ble økt antall maligne levertumorer observert kun hos hannmus. Betydningen av dette funnet for mennesker er ukjent.

Metylfenidat påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten ved lave multipler av den kliniske dosen.

### Graviditet-embryonisk/føtal utvikling

Metylfenidat anses ikke å være teratogent hos rotter og kaniner. Fostertoksisitet (dvs. totalt kulltap) og maternell toksisitet ble observert hos rotter ved maternalt toksiske doser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumpolystyrensulfonat  
Povidon (E 1201)  
Triacetin (E 1518)

Polyvinylacetat  
Natriumlaurylsulfat  
Mannitol (E 421)  
Xantangummi (E 415)  
Krysspovidon (E 1202)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)  
Guar Gum (E 412)  
Aspartam (E 951)  
Sitronsyre  
Kirsebærsmak  
Talkum (E 553b)  
Silika kolloidalt hydrert  
Magnesiumstearat  
Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Polysorbat 80 (E 433)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakningsstørrelser: 28 eller 30 depottyggetabletter i en 60 ml HDPE-flaske inkludert en 2 g tørkemiddelbeholder med barnesikkert lokk (PP).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Legemiddel som ikke blir anvendt, samt avfall, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset reseptplikt (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG / FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter  
metylfenidathydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottyggetablett inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder aspartam (E 951). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

depottyggetabletter

28 depottyggetabletter  
30 depottyggetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Tuzulby 20 mg *(kun for ytterkartongen)*

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG / FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuzulby 30 mg depottyggetabletter  
metylfenidathydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottyggetablett inneholder 30 mg metylfenidathydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder aspartam (E 951). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

depottyggetabletter

28 depottyggetabletter  
30 depottyggetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Tuzulby 30 mg

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL<br/>STREKKODE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG / FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter  
metylfenidathydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver depottyggetablett inneholder 40 mg metylfenidathydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder aspartam (E 951). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

depottyggetabletter

28 depottyggetabletter  
30 depottyggetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Tuzulby 40 mg

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL<br/>STREKKODE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Tuzulby 20 mg depottygetabletter**

**Tuzulby 30 mg depottygetabletter**

**Tuzulby 40 mg depottygetabletter**

metylfenidathydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

Den siste delen er en spesiell del for et barn eller en ungdom å lese.

1. Hva Tuzulby er og hva det brukes mot
2. Hva du eller barnet ditt trenger å vite før du eller barnet ditt tar Tuzulby
3. Hvordan du tar Tuzulby
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tuzulby
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Tuzulby er og hva det brukes mot**

Tuzulby inneholder virkestoffet metylfenidathydroklorid. Det tilhører en gruppe legemidler som påvirker hjerneaktiviteten.

Tuzulby skal behandle barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med diagnostisert oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD).

Det brukes i kombinasjon med komplette behandlingsprogrammer (som psykologisk, pedagogisk og sosial terapi) når slike program alene er utilstrekkelige for å kontrollere ADHD-symptomer.

Diagnosen bør stilles i henhold til kriteriene i Manual of Mental disorders og bør være basert på en fullstendig historie og evaluering av barnet/ungdommen.

Tuzulby-behandling er ikke indisert hos alle barn med ADHD, og beslutningen om å bruke medisinen må være basert på alvorlighetsgraden og vedvarende symptomene med tanke på barnets/ungdommens alder.

Tuzulby fungerer ved å forbedre funksjonen til visse deler av hjernen. Selv om det ikke er fullt ut forstått hvordan det aktive stoffet i Tuzulby virker, antas det å øke nivåene av dopamin, et hormon som regulerer humør og oppmerksomhet. Det gjør dette ved å blokkere proteiner i hjernen som reabsorberer eller tar tilbake dopamin inn i nervene. Dette bidrar til å forbedre oppmerksomhet og konsentrasjon og kan bidra til å kontrollere impulsiv atferd.

### **2. Hva du eller barnet ditt trenger å vite før du eller barnet ditt tar Tuzulby**

#### **Ikke ta Tuzulby hvis du eller barnet ditt**

- er allergisk overfor metylfenidat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har en overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose) eller unormalt høye blodnivåer av skjoldbruskkjertelhormoner (tyreotoksikose)

- tar for tiden monoaminoksidase (MAO)-hemmere (et legemiddel mot depresjon) eller har tatt disse i løpet av de siste 14 dagene – se Andre legemidler og Tuzulby
- har grønn stær (glaukom, økt trykk i øyet)
- har en svulst i binyrene( et feokromocytom)
- har svært høyt blodtrykk eller arteriell okklusiv sykdom (innsnevring av blodårene)
- har hjerteproblemer (som hjerteinfarkt, alvorlig unormal eller uregelmessig hjerterytme (arytmi) eller forstyrrelser forårsaket av kanaler som kontrollerer elektrisk aktivitet (kanalopati), smerte og ubehag i brystet (angina), hjertesvikt, hjertesykdom, skade på hjertemuskelen [kardiomyopati])
- har eller har hatt problemer med blodårene i hjernen din (som slag, aneurisme [hevelse og svekkelse av en del av et blodkar], innsnevrede eller blokkerte blodårer, eller vaskulitt [inflammasjon av blodkarene])
- har eller hatt psykiske helseproblemer, for eksempel:
  - alvorlig depresjon, selvmordstanker
  - spiseforstyrrelse, som anorexia nervosa eller annen anorektisk lidelse
  - psykose (en alvorlig psykisk lidelse der en person mister evnen til å gjenkjenne virkeligheten eller forholde seg til andre), psykopatisk eller borderline personlighetsforstyrrelse
  - alvorlig stemningslidelse, mani
  - utilstrekkelig kontrollert nåværende eller tidligere diagnostisert alvorlig og episodisk bipolar lidelse.

Ikke ta metylfenidat hvis noe av det ovennevnte gjelder deg eller barnet ditt. Hvis du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du tar metylfenidat.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med legen din før du tar Tuzulby hvis du har:

- Langtidsbruk hos barn og ungdom: re-evaluering langtidsbruk av legemidlet for å vurdere pasientens funksjon.
- Kardiovaskulær sykdom: tilstander som påvirker hjertet og blodsirkulasjonen, inkludert familiehistorie med plutselig eller uforklarlig død eller alvorlige hjerterytme problemer. Legen din vil gjøre en nøye vurdering før du starter behandling med Tuzulby, inkludert tester og en gjennomgang av din og familiens sykehistorie, for å se etter hjertesykdom eller alvorlige hjerterytme problemer. Legen din vil også kontrollere blodtrykket og pulsen regelmessig under behandlingen, spesielt når du justerer dosen, og minst hver 6. måned.
- Det har vært rapporter om plutselig død hos barn som tar sentralstimulerende midler i normale doser, spesielt de med alvorlige hjerteproblemer eller strukturelle hjerteavvik. Stimulerende medisiner anbefales ikke til barn eller tenåringer med kjente alvorlige hjertesykdommer, da disse kan øke risikoen for plutselig død.
- Hvis du utvikler symptomer på hjertesykdom under behandling med Tuzulby som hjertebank, brystmerter under trening, besvimelse eller kortpustethet, informer legen din umiddelbart.
- Cerebrovaskulære lidelser; nevrologiske tegn og symptomer bør vurderes etter oppstart av behandling med metylfenidat.
- Psykiatriske lidelser; de bør overvåkes ved hver dosejustering.
- Forverring av psykotiske eller maniske symptomer.
- Nødsituasjon av nye psykotiske eller manisymptomer.
- Aggressiv eller fiendtlig oppførsel.
- Selvmordstendens.
- Tics.
- Angst, agitasjon eller ansenhet.
- Form for bipolare lidelser.
- Effekter på vekst.
- Anfall.
- Misbruk, feilbruk og ulovlig bruk.
- Seponering.
- Kontakt lege hvis du eller barnet ditt utvikler tåkesyn eller andre synsforstyrrelser. Legen kan vurdere å avslutte behandlingen med Tuzulby.

Under behandlingen kan mannlige barn og ungdom uventet oppleve langvarige ereksjoner. Dette kan være smertefullt og kan oppstå når som helst. Det er viktig å kontakte legen din umiddelbart hvis ereksjonen varer i mer enn 2 timer, spesielt hvis dette er smertefullt.

Fortell legen din eller apoteket dersom noe av det ovennevnte gjelder deg før du starter behandlingen. Dette er fordi metylfenidat kan gjøre disse problemene verre. Legen din vil ønske å overvåke hvordan medisinen påvirker deg.

Hvis Tuzulby ikke brukes riktig, kan dette føre til unormal oppførsel. Det kan også bety at du begynner å bli avhengig av medisinen. Fortell legen din dersom du noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte medisiner eller narkotika.

### **Kontroller som legen din vil gjøre før du begynner å ta metylfenidat**

Disse kontrollene skal avgjøre om metylfenidat er riktig legemiddel for deg. Legen din vil snakke med deg om:

- andre legemidler du tar
- om det er noen familiehistorikk med plutselig, uforklarlig død
- andre medisinske problemer (som hjerteproblemer) du eller din familie kan ha
- hvordan du føler deg, for eksempel å føle deg høy eller lav, har rare tanker eller hvis du har hatt noen av disse følelsene tidligere
- om det er en familiehistorikk med "tics" (vanskelige å kontrollere, gjentatte rykninger i noen deler av kroppen eller gjentatte lyder og ord)
- eventuelle psykiske helse- eller atferdsproblemer du eller andre familiemedlemmer noen gang har hatt. Legen din vil diskutere om du er i fare for å få humørsvingninger (fra å være manisk til å være deprimert kalt "bipolar lidelse"). De vil sjekke din mentale helsehistorikk, og sjekke om noen i familien din har tatt selvmord, hatt bipolar lidelse eller depresjon.

Det er viktig at du gir så mye informasjon som mulig. Dette vil hjelpe legen din å avgjøre om metylfenidat er det riktige legemidlet for deg. Legen din kan bestemme at andre medisinske tester er nødvendige før du begynner å ta dette legemidlet.

### **Bruk hos voksne og eldre pasienter**

Metylfenidat er ikke indisert til bruk hos voksne med ADHD.

Metylfenidat bør ikke brukes hos eldre pasienter.

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i disse aldersgruppene.

### **Brukes til barn under 6 år**

Metylfenidat bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Tuzulby**

Snakk med lege eller apotek dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta andre legemidler.

Metylfenidat kan påvirke hvor godt andre legemidler virker eller kan forårsake bivirkninger når det brukes i kombinasjon med visse legemidler. Det kan derfor være nødvendig å endre dosen av legemidlet eller å stoppe medisinen helt hvis du tar andre legemidler. Rådfør deg med legen din eller apoteket før du tar metylfenidat dersom du tar:

- legemidler mot depresjon
- medisiner for alvorlige psykiske problemer (f.eks. mot schizofreni)
- medisiner mot epilepsi
- medisiner som brukes til å redusere eller øke blodtrykket
- noen hoste- og forkjølelsesmidler som inneholder medisiner som kan påvirke blodtrykket. Det er viktig å sjekke med apoteket når du kjøper noen av disse produktene
- medisiner som tynner ut blodet for å forhindre blodpropp
- alkohol
- legemidler som virker som sentral alfa-2-agonist (f.eks. klonidin)

Hvis du er i tvil om noen medisiner du tar er inkludert i listen ovenfor, spør legen din eller apoteket før du tar metylfenidat.

### **Skal gjennomgå en operasjon**

Fortell legen din dersom du skal opereres. Du bør ikke ta metylfenidat på operasjonsdagen hvis det brukes halogenerte anestetika (en type anestesimiddel). Dette er fordi det er en sjanse for en plutselig økning i blodtrykk og hjerterefrekvens under operasjonen.

### **Narkotikatesting**

Dette legemidlet kan gi et positivt resultat når du tester for narkotikabruk. Dette inkluderer testing brukt i sport.

### **Inntak av Tuzulby sammen med mat, drikke og alkohol**

Ikke drikk alkohol mens du tar denne medisinen. Alkohol kan gjøre bivirkningene av dette legemidlet verre.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Metylfenidat bør ikke brukes under graviditet med mindre legen din vurderer fordelene ved å ta dette legemidlet oppveier risikoen for det ufødte barnet.

Du skal ikke amme mens du tar Tuzulby, med mindre du blir bedt om å gjøre det av legen din.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan føle deg svimmel, ha problemer med å fokusere eller ha tåkesyn når du tar metylfenidat. Hvis dette skjer, kan det være farlig å gjøre ting som å kjøre bil, bruke maskiner, sykle eller klatre i trær.

### **Dette legemidlet inneholder aspartam**

Hver 20 mg tyggetablett inneholder 6,1 mg aspartam (E 951).

Hver 30 mg tyggetablett inneholder 9,15 mg aspartam (E 951).

Hver 40 mg depottyggetablett inneholder 12,2 mg aspartam (E 951).

Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenyلكetonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hopper seg opp.

### **Dette legemidlet inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottyggetablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du tar Tuzulby**

Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling må være under tilsyn av en spesialist i adferdsforstyrrelser hos barn.

- Legen din vil vanligvis starte behandlingen med en lav dose (20 mg) og øke den gradvis etter behov. Maksimal daglig dose er 60 mg.
- Hvis du allerede tar metylfenidat med umiddelbar frigivelse, kan legen din foreskrive en tilsvarende dose av Tuzulby (depot-metylfenidat) i stedet.
- Ta Tuzulby en gang daglig. Tuzulby kan tas med eller uten mat. Tuzulby 30 mg er en depottyggetablett Dette betyr at etter å ha tatt tablett, frisettes legemidlet i kroppen din i løpet av dagen.
- Tablettene skal tygges.

- Inntak av metylfenidat sammen med mat kan bidra til å stoppe magesmerter, kvalme eller uvelhet.
- Tuzulby tyggetablettene på 20 mg og 30 mg har delestrek og kan kuttes. Tuzulby 20 mg og 30 mg kan deles inn i like doser.

Ikke svelg tørkemiddelbeholderen som finnes i flasken.

### **Langtidsbehandling**

Hvis du tar Tuzulby i mer enn ett år, bør legen din sette behandlingen på pause i en kort periode for å sjekke om medisinen fortsatt er nødvendig. Dette kan planlegges i en skoleferie. Forbedringer sett når du tar medisinen kan vedvare når medisinen er stoppet.

### **Hvis du tar mer Tuzulby enn du burde**

Å ta for mye Tuzulby kan føre til alvorlige bivirkninger som involverer nervesystemet. Hvis du tar for mye medisin, snakk med lege eller ring ambulanse umiddelbart. Fortell dem hvor mye av medisinen du har tatt.

Tegn på en overdose kan omfatte: å være syk, urolig, skjelving, økte ukontrollerte bevegelser, muskelrykninger, anfall (kan bli fulgt av koma), veldig glad, forvirret, se, føle eller høre ting som ikke er ekte (hallusinasjoner), svette, rødme, hodepine, høy feber, endringer i hjerterytme/ puls (sakte, raske eller ujevn), høyt blodtrykk, utvidede pupiller, tørre nese og munn, muskelspasmer, feber, rødbrun urin som kan være mulige tegn på unormal nedbrytning av muskler (rabdomyolyse). Hvis du merker noen av disse symptomene, ring legen din umiddelbart.

### **Hvis du glemmer å ta Tuzulby**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose, vent til det er tid for neste dose.

### **Hvis du slutter å ta Tuzulby**

Hvis du plutselig slutter å ta denne medisinen, kan ADHD-symptomene komme tilbake eller uønskede effekter som depresjon kan oppstå. Legen din vil kanskje gradvis redusere mengden medisin som tas hver dag før du stopper den helt. Snakk med legen din før du slutter med Tuzulby.

Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen din vil snakke med deg om disse bivirkningene.

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du har noen av bivirkningene nedenfor, kontakt lege umiddelbart:**

#### **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)**

- ujevn hjerterytme/puls (hjertebank, takykardi, arytmi).
- humørsvingninger eller humørsvingninger eller endringer i personlighet.

#### **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)**

- tenker på eller føler for å begå selvmord (selvmordstendenser).
- selvmord.
- føler eller hører ting som ikke er ekte, dette er tegn på psykose.
- ukontrollert tale og kroppsbevegelser (Tourettes), følelsesmessig fattigdom.
- tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest på huden, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller pustebesvær, urtikaria, kløe.

**Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer)**

- føler seg uvanlig spent, overaktiv og uhemmet (mani).

**Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)**

- hjerteinfarkt, myokardinfarkt.
- anfall (anfall, kramper epilepsi).
- hudavskalling eller lilla røde flekker, erythema multiforme.
- muskelspasmer som du ikke kan kontrollere, påvirker øynene, hodet, nakken, kroppen og nervesystemet - på grunn av en midlertidig mangel på blodtilførsel til hjernen.
- lammelser eller problemer med bevegelse og syn, talevansker (dette kan være tegn på problemer med blodårene i hjernen din).
- reduksjon i antall blodceller (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater) som kan gjøre deg mer utsatt for å få infeksjoner, og gjøre at du lettere blør og får blåmerker og reduserer antall hvite blodlegemer.
- en plutselig økning i kroppstemperatur, svært høyt blodtrykk og alvorlige kramper ("Malignt neuroleptikasyndrom"). Det er ikke sikkert at denne bivirkningen er forårsaket av metylfenidat eller andre legemidler som kan tas i kombinasjon med metylfenidat.

**Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- uønskede tanker som stadig kommer tilbake.
- uforklarlig besvimelse, brystmerter, kortpustethet; dette kan være tegn på hjerteproblemer.
- manglende evne til å kontrollere utskillelsen av urin (inkontinens).
- krampe i kjevemusklene som gjør det vanskelig å åpne munnen (trismus).
- stamming.

Hvis du har noen av bivirkningene ovenfor, kontakt lege umiddelbart.

**Andre bivirkninger inkluderer følgende, hvis de blir alvorlige, fortell legen din eller apoteket:****Svært vanlig (påvirker mer enn 1 av 10 personer)**

- nedsatt appetitt.
- hodepine.
- følelse av nervøsitet (nervøsitet).
- ikke få sove (søvnløshet).
- kvalme.
- tørr munn.

**Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)**

- leddsmerter (artralgi).
- høy temperatur (feber).
- uvanlig hårtap eller tynning.
- føler seg uvanlig søvnig eller døsig.
- tap av appetitt (anoreksi).
- panikkanfall.
- redusert sexlyst.
- tannpine.
- overdreven tannngnissing (bruksisme).
- nasofaryngitt.
- kløe, utslett eller hevet rødt kløende utslett (elveblest).
- overdreven svetting.
- hoste, sår hals eller nese- og halsirritasjon, kortpustethet eller brystmerter.
- endringer i blodtrykk (vanligvis høyt blodtrykk, rask hjerterytme (takykardi), kalde hender og føtter).
- risting eller skjelving, svimmelhet, bevegelser du ikke kan kontrollere, uvanlig aktiv.
- følelse av aggressiv, opphisset, engstelig, deprimert, irritabel og unormal oppførsel, søvnproblemer, tretthet.
- magesmerter, diaré, kvalme, ubehag i magen og å være kvalm.

Disse oppstår vanligvis i begynnelsen av behandlingen og kan reduseres ved å ta medisinen sammen med mat.

#### **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)**

- forstoppelse.
- ubehag i brystet.
- blod i urinen (hematuri).
- dobbeltsyn eller tåkesyn (diplopi).
- muskelsmerter, muskelrykninger, muskelspenninger.
- økning i leverprøveresultater (sett i en blodprøve).
- sinne, følelse av rastløshet eller tårer, overdreven bevissthet om omgivelser, spenning.
- sedasjon, nedsatt appetitt.
- eksfoliative forhold.
- bilyd i hjertet.
- Tørre øyne.

#### **Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)**

- endringer i sexlyst.
- føler seg desorientert.
- utvidede pupiller, problemer med å se.
- angina pectoris.
- hevelse i brystene hos menn (gynekomasti).
- rødhet i huden, rødt hevet hudutslett.

#### **Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)**

- hjerteinfarkt.
- plutselig død.
- muskelkramper.
- små røde merker på huden.
- betennelse eller blokkerte arterier i hjernen.
- unormal leverfunksjon inkludert leversvikt og koma.
- endringer i testresultater – inkludert lever- og blodprøver.
- selvmordsforsøk, unormal tenkning, mangel på følelser eller følelser.
- fingre og tær føles nummen, prikker og skifter farge (fra hvit til blå, så rød) når det er kaldt ('Raynauds fenomen').

#### **Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- migrene.
- veldig høy feber.
- sakte, raske eller ekstra hjerteslag.
- et stort anfall ('grand mal kramper'), migrene.
- tro på ting som ikke er sant, forvirring, vrangforestillinger.
- sterke magesmerter, ofte med følelsen og det å være kvalm.
- problemer med hjernens blodårer (slag, cerebral arteritt eller cerebral okklusjon).
- erektil dysfunksjon, permanente ereksjoner, som noen ganger er smertefulle, eller hyppigere ereksjoner.
- blodcelleforstyrrelser (økt og redusert).
- overdreven ukontrollert prat.
- pancytopeni.
- økt trykk i øyet.
- øyesykdommer som kan forårsake nedsatt syn grunnet skade på øyenerven (glaukom, grønn stær).
- neseblødning

#### **Effekter på vekst**

Ved bruk i mer enn ett år kan metylfenidat forårsake redusert vekst hos noen barn og ungdom. Dette påvirker mindre enn 1 av 10 barn.

- Det kan være mangel på vektøkning eller høydevekst.
- Legen din vil nøye overvåke høyden og vekten din, samt hvor godt du spiser.
- Hvis du ikke vokser som forventet, kan behandlingen med metylfenidat avbrytes for en kort stund.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tuzulby**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Hva Tuzulby inneholder**

- Virkestoffet er metylfenidathydroklorid.

Hver 20 mg tyggetablett inneholder 20 mg metylfenidathydroklorid.

Hver 30 mg tyggetablett inneholder 30 mg metylfenidathydroklorid.

Hver 40 mg tyggetablett inneholder 40 mg metylfenidathydroklorid.

- De andre hjelpestoffene er natriumpolystyrensulfonat, povidon (E 1201), triacetin (E 1518), polyvinylacetat, natriumlaurylsulfat, mannitol (E 421), xantangummi (E 415), krospovidon (E 1202), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), guargummi (E 412), aspartam (E 951), sitronsyre, kirsebærsmak, talkum (E 553b), kolloidalt silikahydrat, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, makrogol, polysorbat 80 (E 433).

### **Hvordan Tuzulby ser ut og innholdet i pakningen**

Tuzulby 20 mg depottyggetabletter er flekkete, off-white, 6,8 x 14,7 mm kapselformede, drasjerte tabletter, preget med "N2" "N2" på den ene siden og har delestrek på den andre siden. Tyggetablettene kan deles i like doser.

Tuzulby 30 mg depot- tyggetabletter er sprakket, off-white, 7,7 X 16,8 mm kapselformede drasjerte tabletter, preget med "N3" "N3" på den ene siden og har delestrek på den andre siden. Tyggetabletten kan deles i like doser.

Tuzulby 40 mg depottyggetabletter er flekkete, off-white, 8,5 x 18,5 mm kapselformede, drasjerte tabletter, preget med "NP14" på den ene siden og er glatte på den andre siden.

Tuzulby er tilgjengelig i en flaske, med en 2 g beholder med tørkemiddel, med et barnesikkert lokk som inneholder 28 eller 30 depottyggetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Neuraxpharm Pharmaceuticals, SL  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona  
Spania  
Tel: +34 93 602 24 21  
E-post: [medinfo@neuraxpharm.com](mailto:medinfo@neuraxpharm.com)

**Produsent**

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Neuraxpharm Bohemia sro  
Tel:+420 495 736 145

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 2173 1060 0

**Nederland**

Neuraxpharm Nederland BV  
Tel.: +31 70 208 5211

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Neuraxpharm Austria GmbH  
Tel.:+43 2236 389836

**España**

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

**France**

Neuraxpharm France  
Tlf: +33 1.53.62.42.90

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Neuraxpharm Ireland Ltd.  
Tlf: +353 1 428 7777

**Ísland**

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

**Italia**

Neuraxpharm Italia SpA  
Tlf: +39 0736 980619

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Neuraxpharm Bohemia sro  
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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency):

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