

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada
Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada
Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada

Cada comprimido contém 20 mg de cloridrato de metilfenidato equivalente a 17,30 mg de metilfenidato.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 6,1 mg de aspartamo (E 951).

Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada

Cada comprimido contém 30 mg de cloridrato de metilfenidato equivalente a 25,95 mg de metilfenidato.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 9,15 mg de aspartamo (E 951).

Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada

Cada comprimido contém 40 mg de cloridrato de metilfenidato equivalente a 34,59 mg de metilfenidato.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 12,2 mg de aspartamo (E 951).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido para mastigar de liberação prolongada.

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 6,8 x 14,7 mm, gravados com "N2" "N2" de um lado e com ranhura a meio do outro.

O comprimido para mastigar pode ser dividido em doses iguais.

Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 7,7 x 16,8 mm, gravados com "N3" "N3" de um lado e com ranhura a meio do outro.

O comprimido para mastigar pode ser dividido em doses iguais.

Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 8,5 x 18,5 mm, gravados com "NP14" de um lado e planos do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tuzulby é indicado como parte de um programa de tratamento abrangente para a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção (PHDA) em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade, quando as medidas corretivas, por si só, se mostram insuficientes.

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um especialista em perturbações comportamentais da infância. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais, Quarta Edição (DSM-IV) ou as diretrizes da Classificação Internacional de Doenças, Décima Revisão (CID-10) e deve basear-se numa história completa e na avaliação do doente. O diagnóstico não pode ser feito apenas na presença de um ou mais sintomas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um especialista em perturbações comportamentais da infância e/ou adolescência.

Posologia

Tuzulby comprimidos para mastigar de libertação prolongada é constituído por um componente de libertação imediata (30 % da dose, que assegura um início de ação rápido) e por um componente de libertação prolongada (70 % da dose, que foi concebido para manter os níveis plasmáticos terapêuticos durante um período prolongado). Este medicamento foi concebido para proporcionar níveis plasmáticos terapêuticos durante um período de aproximadamente 8 horas após a administração (ver também secção 5.2).

Titulação da dose

É necessária uma titulação cuidadosa da dose no início do tratamento com metilfenidato. A titulação da dose deve ser iniciada com a dose mais baixa possível.

Podem estar disponíveis outros medicamentos que contêm metilfenidato com dosagens diferentes.

A mudança de medicamentos que contêm metilfenidato de libertação imediata para Tuzulby comprimidos para mastigar de libertação prolongada, administrado numa dose única, proporciona uma exposição global comparável ao metilfenidato em comparação com a mesma dose total da formulação de libertação imediata administrada duas vezes por dia.

A dose recomendada de Tuzulby deve ser igual à dose diária total da formulação que contém metilfenidato de libertação imediata, não excedendo uma dose total de 60 mg. São fornecidos exemplos na tabela abaixo.

Dose de metilfenidato de libertação imediata	Dose de Tuzulby
10 mg de metilfenidato duas vezes por dia	20 mg uma vez por dia
15 mg de metilfenidato duas vezes por dia	30 mg uma vez por dia
20 mg de metilfenidato duas vezes por dia	40 mg uma vez por dia
30 mg de metilfenidato duas vezes por dia	60 mg uma vez por dia

Tratamento de perturbações hipercinéticas/PHDA em crianças e adolescentes (dos 6 anos a menos de 18 anos)

Para doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos, a dose inicial recomendada é de 20 mg administrada por via oral, uma vez por dia, de manhã. A dose pode ser titulada para cima ou para baixo semanalmente em incrementos de 10 mg, 15 mg ou 20 mg. As doses de 10 mg e 15 mg podem ser obtidas partindo ao meio os comprimidos de 20 mg e 30 mg, respetivamente. A dose deve ser individualizada de acordo com as necessidades de tratamento e as respostas do doente.

A dose diária máxima de metilfenidato é de 60 mg para o tratamento de crianças e adolescentes (dos 6 a menos de 18 anos) com PHDA.

Utilização prolongada (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes (dos 6 anos a menos de 18 anos)

A segurança e eficácia da utilização prolongada de metilfenidato não foram sistematicamente avaliadas em ensaios controlados. O tratamento com metilfenidato não deve e não precisa de ser indefinido. O tratamento com metilfenidato é geralmente descontinuado durante ou após a puberdade. O médico que opta por utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes (dos 6 anos a menos de 18 anos) com PHDA deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo do medicamento para o doente individual, com períodos experimentais sem medicação para avaliar o funcionamento do doente sem farmacoterapia. Recomenda-se que o metilfenidato seja retirado pelo menos uma vez por ano para avaliar a condição da criança (de preferência durante as férias escolares). A melhoria pode ser mantida quando o medicamento é temporariamente ou permanentemente descontinuado.

Redução da dose e descontinuação

O tratamento deve ser interrompido se os sintomas não melhorarem após um ajuste adequado da dose durante um período de um mês. Se ocorrer um agravamento paradoxal dos sintomas ou outras reações adversas graves, a dose deve ser reduzida ou descontinuada.

Populações especiais

Adultos

O metilfenidato não está indicado para ser utilizado em adultos com PHDA. A segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

Idosos

O metilfenidato não deve ser utilizado em idosos. A segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário.

Compromisso hepático

O metilfenidato não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Devem ser tomadas precauções nestes doentes.

Compromisso renal

O metilfenidato não foi estudado em doentes com compromisso renal. Devem ser tomadas precauções nestes doentes.

População pediátrica

O metilfenidato não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia do metilfenidato neste grupo etário não foram estabelecidas.

Modo de administração

Tuzulby é administrado por via oral.

Tuzulby deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, de manhã, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Tuzulby deve ser mastigado e não engolido inteiro ou esmagado.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Glaucoma
- Feocromocitoma
- Durante o tratamento com inibidores da monoamina oxidase (MAO), ou num mínimo de 14 dias após a descontinuação desses medicamentos, devido ao risco de crise hipertensiva (ver secção 4.5)
- Hipertireoidismo ou tirotoxicose
- Diagnóstico ou história de depressão grave, anorexia nervosa/perturbações anoréxicas, tendências suicidas, sintomas psicóticos, perturbações graves do humor, mania, esquizofrenia, perturbação estado-limite da personalidade/psicótica
- Diagnóstico ou história de perturbação bipolar (afetiva) grave e episódica (Tipo 1) (que não está bem controlada)
- Doenças cardiovasculares preexistentes, incluindo hipertensão grave, insuficiência cardíaca, doença oclusiva arterial, angina, doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, enfarte do miocárdio, arritmias potencialmente fatais e canalopatias (perturbações causadas pela disfunção dos canais iónicos) (ver secção 4.4)
- Doenças cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalias vasculares, incluindo vasculite ou acidente vascular cerebral, ou fatores de risco conhecidos para perturbações cerebrovasculares

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A decisão de utilizar o medicamento deve basear-se numa avaliação muito completa da gravidade e cronicidade dos sintomas da criança/adolescente em relação à idade da criança/adolescente.

Rastreio pré-tratamento

Antes da prescrição, é necessário efetuar uma avaliação inicial do estado cardiovascular do doente, incluindo tensão arterial e frequência cardíaca. Uma história clínica completa deve documentar a existência de medicamentos concomitantes, perturbações ou sintomas médicos e psiquiátricos comórbidos passados e presentes, história familiar de morte súbita cardíaca ou não explicada ou de arritmia maligna, e registo exato da altura e peso pré-tratamento num gráfico de crescimento (ver secções 4.3).

Utilização prolongada (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia da utilização prolongada de metilfenidato não foram sistematicamente avaliadas em ensaios controlados. O tratamento com metilfenidato não deve e não precisa de ser indefinido. O tratamento com metilfenidato é geralmente descontinuado durante ou após a puberdade. Os doentes sob terapêutica de longa duração (ou seja, mais de 12 meses) devem ser submetidos a uma monitorização contínua cuidadosa, de acordo com as orientações da secção 4.2 e 4.4 relativamente ao estado cardiovascular, crescimento, apetite, desenvolvimento *de novo* ou agravamento das perturbações do foro psiquiátrico preexistentes. As perturbações do foro psiquiátrico a serem monitorizadas são descritas abaixo e incluem (mas não estão limitadas a) tiques motores ou vocais, comportamento agressivo ou hostil, agitação, ansiedade, depressão, psicose, mania, delírios, irritabilidade, falta de espontaneidade, abstinência e perseverança excessiva.

O médico que opta por utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (mais de 12 meses) em crianças e adolescentes com PHDA deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo do medicamento para o doente individual, com períodos experimentais sem medicação para avaliar o funcionamento do doente sem farmacoterapia. Recomenda-se que o metilfenidato seja retirado pelo menos uma vez por ano para avaliar a condição da criança/adolescente (de preferência durante os períodos das férias escolares). A melhoria pode ser mantida quando o medicamento é interrompido temporária ou definitivamente.

Estado cardiovascular

Os doentes que estão a ser considerados para tratamento com medicamentos estimulantes devem ter uma história clínica cuidadosa (incluindo a avaliação de uma história familiar de morte súbita cardíaca ou inexplicada de arritmia maligna) e um exame físico para avaliar a presença de doença cardíaca, e devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca especializada adicional se os resultados iniciais sugerirem essa história ou doença. Os doentes que desenvolvam sintomas tais como palpitações, dor torácica de esforço, síncope inexplicável, dispneia ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com metilfenidato devem ser imediatamente submetidos a uma avaliação cardíaca especializada.

A análise de dados de ensaios clínicos com metilfenidato em crianças e adolescentes com PHDA mostrou que os doentes que utilizam metilfenidato podem frequentemente apresentar alterações na tensão arterial diastólica e sistólica superiores a 10 mmHg em relação aos controlos. As consequências clínicas a curto e a longo prazo destes efeitos cardiovasculares em crianças e adolescentes não são conhecidas, mas a possibilidade de complicações clínicas não pode ser excluída como resultado dos efeitos observados nos dados dos ensaios clínicos. É indicada precaução no tratamento de doentes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos da tensão arterial ou da frequência cardíaca. Ver secção 4.3 para condições em que o tratamento com metilfenidato está contraindicado.

O estado cardiovascular deve ser cuidadosamente monitorizado. A tensão arterial e a pulsação devem ser registadas numa tabela de percentis em cada ajuste da dose e, em seguida, pelo menos a cada 6 meses;

Morte súbita e anomalias estruturais cardíacas preexistentes ou outras doenças cardíacas graves

Foi notificada a ocorrência de morte súbita associada à utilização de estimulantes do sistema nervoso central (SNC) em doses habituais em crianças e adolescentes, algumas das quais apresentavam anomalias cardíacas estruturais ou outros problemas cardíacos graves. Embora alguns problemas cardíacos graves possam, por si só, implicar um risco acrescido de morte súbita, os medicamentos estimulantes não são recomendados em crianças ou adolescentes com anomalias estruturais cardíacas conhecidas, cardiomiopatia, anomalias graves do ritmo cardíaco ou outros problemas cardíacos graves que possam colocá-los numa situação de maior vulnerabilidade aos efeitos simpaticomiméticos de um medicamento estimulante.

Utilização indevida e eventos cardiovasculares

A utilização indevida de estimulantes do SNC pode estar associada a morte súbita e outras reações adversas cardiovasculares graves.

Perturbações cerebrovasculares

Ver secção 4.3 para doenças cerebrovasculares em que o tratamento com metilfenidato é contraindicado. Os doentes com fatores de risco adicionais (tais como história de doença cardiovascular, medicamentos concomitantes que elevam a tensão arterial) devem ser avaliados em cada consulta relativamente a sinais e sintomas neurológicos após o início do tratamento com metilfenidato.

A vasculite cerebral parece ser uma reação idiossincrática muito rara à exposição ao metilfenidato. Existem poucas evidências que sugiram que os doentes de maior risco possam ser identificados e o início dos sintomas pode ser a primeira indicação de um problema clínico subjacente. O diagnóstico precoce, baseado num elevado índice de suspeição, pode permitir a retirada imediata do metilfenidato e o tratamento precoce. Por conseguinte, o diagnóstico deve ser considerado em qualquer doente que desenvolva novos sintomas neurológicos consistentes com isquemia cerebral durante a terapêutica com metilfenidato. Estes sintomas podem incluir cefaleias graves, dormência, fraqueza, paralisia e compromisso da coordenação, visão, fala, linguagem ou memória.

Perturbações do foro psiquiátrico

A co-morbilidade das perturbações psiquiátricas na PHDA é comum e deve ser tida em conta na prescrição de produtos estimulantes. No caso de sintomas psiquiátricos emergentes ou de exacerbação de perturbações psiquiátricas preexistentes, o metilfenidato não deve ser administrado, exceto se os benefícios forem superiores aos riscos para o doente.

O desenvolvimento *de novo* ou agravamento de perturbações psiquiátricas preexistentes deve ser monitorizado em cada ajuste da dose e, em seguida, pelo menos a cada 6 meses e em cada consulta; a descontinuação do tratamento pode ser apropriada.

Exacerbação de sintomas psicóticos ou maníacos preexistentes

Em doentes psicóticos, a administração de metilfenidato pode exacerbar os sintomas de perturbação comportamental e perturbação do pensamento.

Aparecimento de novos sintomas psicóticos ou maníacos

Os sintomas psicóticos emergentes do tratamento (alucinações visuais/táteis/auditivas e delírios) ou mania em crianças e adolescentes sem antecedentes de doença psicótica ou mania podem ser causados pelo metilfenidato nas doses habituais (ver secção 4.8). Se ocorrerem sintomas maníacos ou psicóticos, deve ser considerado um possível papel causal para o metilfenidato e a descontinuação do tratamento pode ser apropriada.

Comportamento agressivo ou hostil

O aparecimento ou agravamento da agressividade ou hostilidade pode ser causado pelo tratamento com estimulantes. Os doentes tratados com metilfenidato devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento ou agravamento de comportamentos agressivos ou de hostilidade no início do tratamento, em cada ajuste de dose e, depois, pelo menos a cada 6 meses e em cada consulta. Os médicos devem avaliar a necessidade de ajustar o regime de tratamento em doentes com alterações comportamentais, tendo em conta que a titulação ascendente ou descendente pode ser apropriada.

Tendência suicida

Os doentes com ideação ou comportamento suicida emergente durante o tratamento para a PHDA devem ser avaliados imediatamente pelo seu médico. Deve ser considerada a exacerbação de uma doença psiquiátrica subjacente e um possível papel causal do tratamento com metilfenidato. Pode ser necessário o tratamento de uma doença psiquiátrica subjacente e deve ser considerada a possibilidade de descontinuar o metilfenidato.

Tiques

O metilfenidato está associado ao aparecimento ou exacerbação de tiques motores e verbais. Foi também notificado um agravamento da síndrome de Tourette. A história familiar deve ser avaliada e a avaliação clínica de tiques ou síndrome de Tourette em crianças deve preceder a utilização de metilfenidato. Os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto ao aparecimento ou agravamento de tiques durante o tratamento com metilfenidato. A monitorização deve ser feita em cada ajuste de dose e depois pelo menos a cada 6 meses ou em cada consulta.

Ansiedade, agitação ou tensão

O metilfenidato está associado ao agravamento da ansiedade, agitação ou tensão preexistentes. A avaliação clínica da ansiedade, agitação ou tensão deve preceder a utilização de metilfenidato e os doentes devem ser regularmente monitorizados quanto ao aparecimento ou agravamento destes sintomas durante o tratamento, em cada ajuste de dose e, depois, pelo menos a cada 6 meses ou em cada consulta.

Perturbação bipolar

Deve ter-se especial cuidado ao utilizar metilfenidato para tratar a PHDA em doentes com perturbação bipolar comórbida (incluindo perturbação bipolar tipo 1 não tratada ou outras formas de perturbação bipolar) devido à preocupação com a possível precipitação de um episódio misto/maníaco nestes doentes. Antes de iniciar o tratamento com metilfenidato, os doentes com sintomas depressivos comórbidos devem ser adequadamente rastreados para determinar se estão em risco de perturbação bipolar; esse rastreio deve incluir uma história psiquiátrica detalhada, incluindo uma história familiar de suicídio, afeção bipolar e depressão. É essencial uma monitorização rigorosa e contínua nestes doentes (ver acima "Perturbações do foro psiquiátrico" e secção 4.2). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas em cada ajuste de dose, depois pelo menos a cada 6 meses e em cada consulta.

Crescimento

Foram notificados ganhos de peso moderadamente reduzidos e atraso no crescimento com a utilização prolongada de metilfenidato em crianças (ver secção 4.8).

Os efeitos do metilfenidato na altura final e no peso final são atualmente desconhecidos e estão a ser estudados.

O crescimento deve ser monitorizado durante o tratamento com metilfenidato: a altura, o peso e o apetite devem ser registados pelo menos a cada 6 meses com a manutenção de um gráfico de crescimento. Os doentes que não estão a crescer ou a ganhar altura ou peso como esperado podem ter de interromper o tratamento.

Convulsões

O metilfenidato deve ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia. O metilfenidato pode diminuir o limiar convulsivo em doentes com história prévia de convulsões, em doentes com anomalias no EEG na ausência de convulsões e, raramente, em doentes sem história de convulsões e sem anomalias no EEG. Se a frequência das convulsões aumentar ou se surgirem novas convulsões, o metilfenidato deve ser descontinuado.

Abuso, uso indevido e desvio

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao risco de desvio, utilização indevida e abuso de metilfenidato.

O metilfenidato deve ser utilizado com precaução em doentes com dependência conhecida de drogas ou álcool devido a um potencial de abuso, uso indevido ou desvio.

O abuso crónico de metilfenidato pode levar a uma tolerância acentuada e dependência psicológica com vários graus de comportamento anormal. Podem ocorrer episódios psicóticos francos, especialmente em resposta ao abuso parentérico.

A idade do doente, a presença de fatores de risco para a afeção pelo uso de substâncias (como a perturbação de oposição-desafio ou perturbação da conduta e a perturbação bipolar), o abuso de substâncias anterior ou atual devem ser tidos em conta ao decidir sobre um tratamento para a PHDA. É necessária precaução em doentes emocionalmente instáveis, tais os que têm um historial de dependência de drogas ou álcool, uma vez que estes doentes podem aumentar a dose por sua própria iniciativa.

Para alguns doentes de alto risco com abuso de substâncias, o metilfenidato ou outros estimulantes podem não ser adequados e deve ser considerado um tratamento não estimulante.

Retirada

É necessária uma supervisão cuidadosa durante a retirada, uma vez que esta pode desmascarar a depressão, bem como a hiperatividade crónica. Alguns doentes podem necessitar de acompanhamento a longo prazo.

É necessária uma supervisão cuidadosa durante a retirada do uso abusivo, uma vez que pode ocorrer depressão grave.

Escolha da formulação de metilfenidato

A escolha da formulação do produto que contém metilfenidato terá de ser decidida pelo especialista responsável pelo tratamento numa base individual e depende da duração pretendida do efeito.

Teste de fármacos

Este medicamento contém metilfenidato que pode induzir um teste laboratorial falso positivo para anfetaminas, particularmente com o teste de rastreio por imunoensaio.

Insuficiência renal ou hepática

Não existe experiência com a utilização de metilfenidato em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos hematológicos

A segurança a longo prazo do tratamento com metilfenidato não é totalmente conhecida. Em caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia ou outras alterações, incluindo as indicativas de doenças renais ou hepáticas graves, deve ser considerada a interrupção do tratamento.

Priapismo

Foram notificadas ereções prolongadas e dolorosas em associação com produtos à base de metilfenidato, principalmente em associação com uma alteração no regime de tratamento com metilfenidato. Os doentes que desenvolvam ereções anormalmente prolongadas ou frequentes e dolorosas devem procurar assistência médica imediata.

Excipientes com efeito conhecido

Aspartamo (E 951)

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada contém 6,1 mg de aspartamo (E 951) em cada comprimido.

Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada contém 9,15 mg de aspartamo (E 951) em cada comprimido.

Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada contém 12,2 mg de aspartamo (E 951) em cada comprimido.

O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se sofrer de fenilcetonúria, uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o organismo não a consegue eliminar corretamente.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido para mastigar de libertação prolongada, ou seja, essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação farmacocinética

Não se sabe como o metilfenidato pode afetar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente. Portanto, recomenda-se cautela na combinação de metilfenidato com outros medicamentos especialmente aqueles com uma janela terapêutica estreita.

O metilfenidato não é metabolizado pelo citocromo P450 numa extensão clinicamente relevante. Não se espera que indutores ou inibidores do citocromo P450 tenham qualquer impacto relevante na farmacocinética do metilfenidato. De forma inversa, os enantiómeros d e l do metilfenidato não inibem de forma relevante o citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.

No entanto, existem relatórios que indicam que o metilfenidato pode inibir o metabolismo de anticoagulantes cumarínicos, anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona) e alguns antidepressivos (antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina). Ao iniciar e interromper o tratamento com metilfenidato, pode ser necessário ajustar a dose destes medicamentos que já estão a ser tomados e estabelecer as concentrações plasmáticas dos medicamentos (ou, no caso da cumarina, os tempos de coagulação).

Interações farmacodinâmicas

Medicamentos anti-hipertensivos

O metilfenidato pode diminuir a eficácia dos medicamentos utilizados para tratar a hipertensão.

Utilização com medicamentos que aumentam a tensão arterial

Recomenda-se precaução em doentes tratados com metilfenidato e outros medicamentos que também possam elevar a tensão arterial (ver também secções sobre doenças cardiovasculares e cerebrovasculares na secção 4.4).

Devido a uma possível crise hipertensiva, o metilfenidato está contraindicado em doentes que estejam a ser tratados (atualmente ou nas duas semanas anteriores) com inibidores da MAO (ver secção 4.3).

Utilização com álcool

O álcool pode exacerbar as reações adversas no SNC dos medicamentos psicoativos, incluindo o metilfenidato. Por conseguinte, é aconselhável que os doentes se abstenham de consumir álcool durante o tratamento.

Utilização com anestésicos halogenados

Existe um risco de aumento súbito da tensão arterial e da frequência cardíaca durante a cirurgia. Se a cirurgia estiver planeada, o tratamento com metilfenidato não deve ser utilizado no dia da cirurgia.

Utilização com α_2 -agonistas de ação central (por exemplo, clonidina)

Foram notificadas reações adversas graves, incluindo morte súbita, em utilização concomitante com clonidina. A segurança da utilização do metilfenidato em combinação com clonidina ou outros alfa-2 agonistas de ação central não foi sistematicamente avaliada.

Utilização com medicamentos dopaminérgicos

É recomendada precaução quando se administra metilfenidato com medicamentos dopaminérgicos, incluindo antipsicóticos. Uma vez que a ação predominante do metilfenidato é aumentar os níveis extracelulares de dopamina, o metilfenidato pode estar associado a interações farmacodinâmicas quando co-administrado com agonistas diretos e indiretos da dopamina (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos) ou com antagonistas da dopamina, incluindo antipsicóticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados de um estudo de coorte de um total de aproximadamente 3 400 gravidezes expostas no primeiro trimestre não sugerem um risco acrescido de malformações congénitas globais. Verificou-se um pequeno aumento da ocorrência de malformações cardíacas (risco relativo ajustado agrupado, 1,3; IC 95 %, 1,0-1,6) correspondendo a 3 bebés adicionais nascidos com malformações cardíacas

congénitas por cada 1000 mulheres que receberam metilfenidato durante o primeiro trimestre de gravidez, em comparação com gravidezes não expostas. Em notificações espontâneas, foram notificados casos de toxicidade cardiorrespiratória neonatal, nomeadamente taquicardia fetal e dificuldade respiratória.

Estudos em animais revelaram evidência de toxicidade reprodutiva em doses maternas tóxicas (ver secção 5.3).

Metilfenidato não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for tomada uma decisão clínica de que o adiamento do tratamento pode representar um risco maior para a gravidez.

Amamentação

O metilfenidato foi detetado no leite materno de mulheres tratadas com metilfenidato.

Há um caso notificado de um bebé que sofreu uma diminuição de peso não especificada durante o período de exposição, mas que recuperou e ganhou peso depois de a mãe ter interrompido o tratamento com metilfenidato.

Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactentes.

Deve ser tomada a decisão de interromper o a amamentação ou de interromper/abster-se da terapêutica com metilfenidato, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do metilfenidato na fertilidade em humanos.

O metilfenidato não prejudicou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na fertilidade em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O metilfenidato tem uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser moderados. Pode causar tonturas, sonolência e perturbações visuais, incluindo dificuldades de acomodação, diplopia e visão turva. Os doentes devem ser alertados para estas reações adversas e aconselhados a evitar atividades potencialmente perigosas, como conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em geral, as reações adversas mais frequentes associadas ao tratamento com metilfenidato que foram notificadas com uma frequência muito frequente são diminuição do apetite, insónia, nervosismo, cefaleias, náuseas e boca seca.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 1 abaixo mostra todas as reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos e a experiências pós-comercialização com metilfenidato, bem como aquelas reações adversas que foram notificadas com outras formulações de cloridrato de metilfenidato. Se as frequências das reações adversas notificadas com metilfenidato e outras formulações de cloridrato de metilfenidato forem diferentes, foi utilizada a frequência mais elevada da bases de dados de segurança.

As reações adversas são enumeradas por classes de sistemas de órgãos no MedDRA e convenção de frequência, tal como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$);

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Categoria de frequência
Infeções e infestações	Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, púrpura trombocitopénica	Muito raros
	Pancitopenia	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade tais como edema angioneurótico, reações anafiláticas, tumefação auricular, patologias bolhosas, quadros exfoliantes, urticária, prurido *, erupções cutâneas e erupções *	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição *	Apetite diminuído **	Muito frequentes
	Anorexia, peso moderadamente reduzido, ganho de altura desacelerado *	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico *	Insónia, nervosismo	Muito frequentes
	Comportamento anormal, agressividade *, labilidade afetiva, agitação *, anorexia, ansiedade *, depressão *, irritabilidade, inquietação **, perturbação do sono **, diminuição da libido **, ataque de pânico, stress, bruxismo	Frequentes
	Hipervigilância, alucinações auditivas, visuais e táteis *, humor modificado, oscilações de humor, raiva, ideação suicida *, choro, perturbações psicóticas *, tiques *, agravamento de tiques preexistentes ou síndrome de Tourette *, tensão, pobreza emocional	Pouco frequentes
	Mania *, desorientação, perturbação da libido	Raros
	Tentativa de suicídio, suicídio *, humor depressivo transitório *, pensamentos anormais, apatia, comportamentos repetitivos, foco excessivo	Muito raros
	Delírios *, perturbações do pensamento *, estado de confusão, dependência, logorreia.	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito frequentes
	Tremor **, sonolência, tonturas, discinesia, hiperatividade psicomotora	Frequentes

	Sedação, acatisia, apetite diminuído	Pouco frequentes
	Convulsões, movimentos coreo-atetóides, déficit isquêmico neurológico reversível, síndrome neuroléptica maligna (SNM) ***	Muito raros
	Doenças cerebrovasculares* (incluindo vasculite, hemorragias cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, arterite cerebral, oclusão cerebral), convulsões de grande mal*, enxaqueca, disfemia	Desconhecido
Afeções oculares	Diplopia, visão turva	Pouco frequentes
	Dificuldades na acomodação visual, midríase, perturbação visual	Raros
Cardiopatias	Taquicardia, palpitações, arritmia	Frequentes
	Dor no peito	Pouco frequentes
	Angina de peito	Raros
	Paragem cardíaca, enfarte do miocárdio	Muito raros
	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrassístoles ventriculares, extrassístoles	Desconhecido
Doenças vasculares	Hipertensão, algidez periférica**	Frequentes
	Arterite cerebral e/ou oclusão, fenómeno de Raynaud	Muito raros
Doenças gastrointestinais	Náuseas*, boca seca**	Muito frequentes
	Dor abdominal, diarreia, mal-estar do estômago, vômitos, dispepsia*, dor de dentes*	Frequentes
	Obstipação	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas	Pouco frequentes
	Funções hepáticas anormais, incluindo coma hepático	Muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose**, alopecia, prurido, erupção cutânea, urticária	Frequentes
	Edema angioneurótico, patologias bolhosas, condições esfoliativas	Pouco frequentes
	Erupção cutânea maculosa, eritema	Raros
	Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa fixa	Muito raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes
	Mialgia, contração do músculo, tensão muscular	Pouco frequentes
	Espasmos musculares	Muito raros
	Trismo	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Hematúria	Pouco frequentes
	Incontinência	Desconhecido
	Ginecomastia	Raros

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil, priapismo, ereção aumentada e ereção prolongada	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, crescimento atrasado durante a utilização prolongada em crianças e adolescentes*, sensação de nervosismo, fadiga**, sede	Frequentes
	Dor no peito	Pouco frequentes
	Morte cardíaca súbita*	Muito raros
	Mal-estar torácico, hiperpirexia	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Alterações da tensão arterial e da frequência cardíaca (geralmente um aumento)*, diminuição do peso*	Frequentes
	Sopro cardíaco*, enzimas hepáticas aumentadas	Pouco frequentes
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada, bilirrubinemia aumentada, número de plaquetas diminuído, contagem de glóbulos brancos anormal	Muito raros

* Consulte a secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização"

** As reações adversas de ensaios clínicos em doentes adultos que foram notificados com uma frequência mais elevada do que em crianças e adolescentes.

*** As notificações foram mal documentadas e, na maioria dos casos, os doentes também estavam a receber outros medicamentos, pelo que o papel do metilfenidato não é claro)

**** Estes ocorrem geralmente no início do tratamento e podem ser aliviados pela ingestão concomitante de alimentos.

***** Foram descritos casos de abuso e dependência, mais frequentemente com formulações de libertação imediata.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Foram também notificados casos muito raros de morte súbita associados à utilização de estimulantes do SNC em doses habituais em crianças, algumas das quais apresentavam anomalias cardíacas estruturais ou outros problemas cardíacos graves. O estado cardiovascular deve ser cuidadosamente avaliado e monitorizado (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Ao tratar doentes com sobredosagem, é necessário ter em conta a libertação retardada de metilfenidato a partir de formulações com durações de ação prolongadas.

Sinais e sintomas

A sobredosagem aguda, devida principalmente à sobreestimulação do sistema nervoso central e simpático, pode provocar vômitos, agitação, tremores, hiperreflexia, contração do músculo, convulsões (que podem ser seguidas de coma), euforia, confusão, alucinações, delírio, sudação, rubor,

dor de cabeça, hiperpirexia, taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, hipertensão, midríase, secura das mucosas e rabdomiólise.

Tratamento

Não existe antídoto específico para a sobredosagem de metilfenidato. O tratamento consiste em medidas de suporte apropriadas.

O doente deve ser protegido contra a auto-agressão e contra os estímulos externos que agravem a sobreestimulação já existente. Se os sinais e sintomas não forem demasiado graves e o doente estiver consciente, o conteúdo gástrico pode ser evacuado por indução de vômitos ou lavagem gástrica. Antes de realizar a lavagem gástrica, controle a agitação e as convulsões, se presentes, e proteja as vias aéreas. Outras medidas para desintoxicação gastrointestinal incluem a administração de carvão ativado e de um catártico. Na presença de intoxicação grave, deve ser administrada uma dose cuidadosamente titulada de uma benzodiazepina antes de efetuar a lavagem gástrica.

Devem ser prestados cuidados intensivos para manter a circulação e as trocas respiratórias adequadas; podem ser necessários procedimentos de arrefecimento externo para reduzir a hiperpirexia.

A eficácia da diálise peritoneal ou da hemodiálise extracorporeal para a sobredosagem com metilfenidato não foi estabelecida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanalépticos, psicoestimulantes, agentes utilizados para a PHDA e nootrópicos, código ATC: N06BA04

Mecanismo de ação

O metilfenidato é um estimulante do SNC (psicoestimulante) com efeitos mais pronunciados nas atividades centrais do que nas atividades motoras. O metilfenidato existe em quatro estereoisómeros, sendo a forma *trans* a configuração farmacodinamicamente ativa. O isómero D é farmacologicamente mais ativo do que o isómero L.

O mecanismo de ação em humanos não é totalmente compreendido; no entanto, pensa-se que o efeito é devido à inibição da recaptação de dopamina no estriado sem desencadear uma libertação de dopamina. Em particular, o metilfenidato liga-se aos transportadores de dopamina (DAT) e aos transportadores de norepinefrina (NET), que são normalmente responsáveis pela recaptação destes neurotransmissores da fenda sináptica. Bloqueia estes transportadores, provocando um aumento dos níveis sinápticos de dopamina (DA) e norepinefrina (NE) e um aumento da DA extracelular no estriado, no núcleo *accumbens* e no córtex pré-frontal. Tanto os subtipos 1 (D1) e 2 (D2) do recetor DA, bem como o recetor μ -opioide são importantes para os efeitos terapêuticos e de recompensa da MPH. No entanto, o mecanismo pelo qual o metilfenidato produz os efeitos cognitivos e comportamentais não foi claramente estabelecido.

O efeito estimulante central expressa-se, entre outras coisas, por um aumento da capacidade de concentração, prontidão para realizar e tomar decisões, atividade psicofísica, bem como pela supressão do cansaço e fadiga física. O efeito simpatomimético indireto do metilfenidato em humanos também pode levar a um aumento da tensão arterial, aceleração da frequência do pulso e uma redução no tônus dos músculos bronquiais. Estes efeitos são geralmente pouco pronunciados. O metilfenidato pode reduzir o apetite e, em doses elevadas, pode levar a um aumento da temperatura corporal. As estereotipias comportamentais também podem ser desencadeadas em doses elevadas ou após utilização prolongada.

Modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) populacional

Foram desenvolvidos modelos de PK populacionais para o metilfenidato nas formulações de libertação prolongada e imediata. Foi demonstrada uma semelhança entre os tratamentos de libertação prolongada no que diz respeito ao resultado da PD.

A modelação e a simulação avaliaram o impacto das diferenças na forma do perfil de PK entre as formulações de libertação prolongada e de libertação imediata na eficácia, representada pela pontuação SKAMP na população-alvo de crianças com PHDA. Os resultados da análise apoiaram a alegada não inferioridade clínica no período de 12 horas após a dose para as formulações de libertação prolongada propostas em comparação com a formulação de libertação imediata.

Estudos de eficácia e segurança clínicas

A eficácia de cloridrato de metilfenidato foi avaliada num estudo multicêntrico, otimizado por dose, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, realizado em 90 doentes pediátricos numa sala de aula laboratorial. Os indivíduos elegíveis foram do sexo masculino ou feminino, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, com um diagnóstico de PHDA tipo combinado ou tipo desatento e com necessidade de tratamento farmacológico para a sua condição. O diagnóstico foi realizado utilizando o *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)*, *Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)*; pontuação ≥ 3) e *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)*; percentil $\geq 90^{\text{na}}$ subescala hiperativo-impulsivo, subescala desatento ou pontuação total). O estudo começou com um período de otimização da dose, em regime aberto, de 6 semanas com uma dose inicial de cloridrato de metilfenidato de 20 mg. Os doentes foram instruídos a mastigar cada comprimido uma vez por dia de manhã. A dose pode ser titulada semanalmente em incrementos de 10 a 20 mg até ser atingida uma dose ótima ou a dose máxima de 60 mg/dia. Oitenta e seis (86) dos 90 indivíduos inscritos entraram então num período de tratamento de 1 semana, de grupos paralelos, aleatorizado, em dupla ocultação, com a dose individualmente otimizada de cloridrato de metilfenidato ou placebo. No final do período de tratamento em dupla ocultação, os avaliadores e os professores da sala de aula laboratorial avaliaram a atenção e o comportamento dos indivíduos, ao longo do dia, utilizando a escala de classificação de *Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn e Pelham (SKAMP)*. A pontuação de *SKAMP-Combined*, medida em 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 e 13 horas após a dose durante o dia de aula laboratorial no final do período de tratamento em dupla ocultação, foi utilizada para avaliar os parâmetros de eficácia primários e secundários principais. O principal parâmetro de avaliação de eficácia foi a média dos efeitos do tratamento em todos os pontos temporais, conforme especificado acima, durante o dia de aula. Os principais parâmetros secundários de eficácia foram o início e a duração do efeito clínico.

No total, foram avaliados 85 indivíduos, com uma idade média (desvio padrão, DP) de 9,6 (1,69) anos, tanto do sexo masculino como do sexo feminino, de etnia hispânica/latina ou não-hispânica/latina, sendo que 27,1 % tem PHDA tipo desatento e 72,9% tem PHDA tipo combinado, todos com PHDA-RS no percentil ≥ 90 no início do estudo. Globalmente, 39 (43,3 %) indivíduos tinham tomado medicamentos anteriormente. Os medicamentos anteriores mais comuns foram simpaticomiméticos de ação central (37,8 %). O cloridrato de metilfenidato foi estatisticamente significativamente superior ao placebo no que diz respeito ao parâmetro de avaliação primário. O cloridrato de metilfenidato também mostrou melhorias em relação ao placebo em 0,75, 2, 4 e 8 horas após a administração. O início da eficácia para cloridrato de metilfenidato foi determinado como sendo 2 horas após a dose, e a eficácia foi mantida durante o período de 8 horas. As pontuações da subescala SKAMP coincidiram com a pontuação de *SKAMP-Combined*. Os principais resultados das principais variáveis de eficácia primárias e secundárias obtidas no estudo são apresentados na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados das variáveis de eficácia primárias e secundárias principais

Parâmetros de avaliação de eficácia	Placebo	Cloridrato de metilfenidato	Diferença de tratamento
Parâmetro de avaliação primário:			

Pontuações de SKAMP-Combined após a dose na consulta 9 Média em todos os pontos temporais pós-dose n Média LS (EP)	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), p < 0,001
Principais parâmetros de avaliação secundários: Pontuações de SKAMP-Combined após a dose na consulta 9 0.75 horas pós-dose 2 horas pós-dose 4 horas pós-dose 8 horas pós-dose 10 horas pós-dose 12 horas pós-dose 13 horas pós-dose Pontuações PERMP pós-dose na consulta 9 Média em todos os pontos temporais pós-dose n Média LS (EP)	18,3 (1,60) 20,3 (1,60) 19,9 (1,60) 19,4 (1,60) 17,7 (1,60) 19,4 (1,60) 18,5 (1,60) 43 103,5 (7,20)	10,2 (1,62) 7,5 (1,62) 7,6 (1,62) 11,6 (1,62) 14,3 (1,62) 16,5 (1,62) 16,9 (1,62) 42 128,0 (7,30)	-8,2 (2,28), p < 0,001 -12,8 (2,28), p < 0,001 -12,3 (2,28), p < 0,001 -7,8 (2,28), p < 0,001 -3,4 (2,28), p = 0,133 -2,9 (2,28), p = 0,206 -1,6 (2,28), p = 0,496 24,5 (10,25), p = 0,017

LS: mínimos quadrados; PERMP: Medida Permanente de Desempenho do Produto; EP: erro padrão; SKAMP: Escala de classificação de Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn e Pelham.

As pontuações *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) e *Clinical Global Impressions-Improvement* (CGI-I) melhoraram durante o período de otimização da dose, em regime aberto. No fim da fase em regime aberto, todos os indivíduos foram considerados muito melhores ou muito melhores no CGI-I. Foram também observadas melhorias na *ADHD- Rating Scale* (RS) durante o período de otimização da dose, em regime aberto, e a maioria dos indivíduos foram considerados como responsivos a PHDA-RS. Todas as *Comprehensive Psychopathological Rating Scales* (CPRS) mostraram uma diminuição nas pontuações entre o início do estudo e a consulta 8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A substância ativa, cloridrato de metilfenidato, é rápida e quase completamente absorvida pelos comprimidos de liberação imediata. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta foi de 22 ± 8 % para o enantiômero d e de 5 ± 3 % para o enantiômero l. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de aproximadamente 11 ng/ml são atingidas, em média, 1-2 horas após a administração de 0,30 mg/kg. A área sob a curva concentração-tempo (AUC) e a C_{max} são proporcionais à dose.

Após uma dose oral única de 40 mg de cloridrato de metilfenidato em jejum, o metilfenidato plasmático atingiu a concentração máxima (C_{max}) num tempo mediano de 5 horas após a administração. O metilfenidato C_{max} e a exposição (área sob a curva, AUC) foram aproximadamente 12 ng/ml e 112 ng×h/ml, respetivamente.

Após uma dose oral única de 40 mg com alimentação, cloridrato de metilfenidato exibiu valores de C_{max} e AUC de aproximadamente 15 ng/ml e 133 ng×h/ml, respetivamente. Tanto a AUC como a C_{max} foram também proporcionais à dose entre o intervalo de doses de 20-40 mg após uma dose única de comprimidos para mastigar de liberação prolongada em indivíduos saudáveis com alimentação.

Existe uma variação inter e intraindividual considerável na concentração plasmática.

Efeito dos alimentos

A refeição rica em gordura não teve qualquer efeito no tempo até ao pico de concentração, e aumentou a C_{max} e a exposição sistémica ($AUC_{0-\infty}$) do metilfenidato em cerca de 20% e 4%, respetivamente, após a administração de uma dose única de 40 mg de cloridrato de metilfenidato.

Distribuição

No sangue, o metilfenidato e os seus metabolitos distribuem-se entre o plasma (57 %) e os eritrócitos (43 %). A ligação do metilfenidato e dos seus metabolitos às proteínas plasmáticas é baixa, de 10-33 %. O volume de distribuição é de $2,65 \pm 1,11$ l/kg para o d-metilfenidato e de $1,80 \pm 0,91$ l/kg para o l-metilfenidato.

Biotransformação

O metilfenidato é rápida e quase completamente metabolizado pela carboxilesterase CES1A1. É principalmente decomposto em ácido ritalínico. Os níveis plasmáticos máximos do ácido ritalínico são atingidos aproximadamente 2 horas após a administração com uma formulação de libertação imediata e são 30 a 50 vezes superiores aos do metilfenidato. A semivida do ácido ritalínico é aproximadamente duas vezes superior à do metilfenidato e a depuração sistémica é de 0,17 l/h/kg. Isto permite a acumulação em doentes com insuficiência renal. Uma vez que o ácido ritalínico tem pouca ou nenhuma atividade farmacodinâmica, este desempenha um papel menor terapeuticamente. Apenas são detetáveis pequenas quantidades de metabolitos hidroxilados (por exemplo, hidroximetilfenidato e ácido hidroxiritalínico).

A atividade terapêutica parece limitar-se principalmente ao metilfenidato.

Eliminação

As concentrações plasmáticas de metilfenidato diminuem monofasicamente após a administração oral de cloridrato de metilfenidato. A semivida média de eliminação terminal plasmática do metilfenidato foi de cerca de 5. horas em voluntários saudáveis após a administração de uma dose única de 40 mg. Apenas pequenas quantidades (< 1 %) de metilfenidato inalterado aparecem na urina. A maior parte da dose é excretada na urina sob a forma de ácido ritalínico (60-86 %), presumivelmente independente do pH.

Aparentemente, não existem diferenças na farmacocinética do metilfenidato entre crianças com perturbações hipercinéticas/PHDA e adultos saudáveis. Os dados sobre a eliminação em doentes com função renal normal sugerem que a eliminação renal do metilfenidato não metabolizado é pouco afetada por uma função renal insuficiente. A excreção renal do principal metabolito, o ácido ritalínico, pode ser reduzida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade ao longo da vida em ratos e ratinhos, foi observado um aumento do número de tumores hepáticos malignos apenas em ratinhos macho. O significado deste resultado para o ser humano é desconhecido.

O metilfenidato não afetou o desempenho reprodutivo ou a fertilidade em múltiplos baixos da dose clínica.

Gravidez - desenvolvimento embrionário/fetal

O metilfenidato não é considerado teratogénico em ratos e coelhos. A toxicidade fetal (ou seja, a perda total da ninhada) e a toxicidade materna foram registadas em ratos com doses tóxicas para a mãe.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polistireno sulfonato de sódio
Povidona (E 1201)
Triacetina (E 1518)
Acetato de polivinilo
Laurilsulfato de sódio
Manitol (E 421)
Goma xantana (E 415)
Crospovidona (E 1202)
Celulose microcristalina (E 460)
Goma de guar (E 412)
Aspartamo (E 951)
Ácido Cítrico
Sabor a Cereja
Talco (E 553b)
Sílica coloidal hidratada
Estearato de magnésio
Álcool polivinílico
Macrogol
Polissorbato 80 (E 433)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação em termos de temperatura.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tamanho da embalagem: 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada num frasco em PEAD de 60 ml, incluindo um recipiente de 2 g de dessecante com uma tampa segura para as crianças (PP).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR <NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO> <E> <NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO>

CARTONAGEM EXTERIOR / FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de liberação prolongada
cloridrato de metilfenidato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido para mastigar de liberação prolongada contém 20 mg de cloridrato de metilfenidato

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo (E 951). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos para mastigar de liberação prolongada

30 comprimidos para mastigar de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tuzulby 20 mg *(apenas para a embalagem exterior)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR / FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada
cloridrato de metilfenidato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido para mastigar de libertação prolongada contém 30 mg de cloridrato de metilfenidato

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo (E 951). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos para mastigar de libertação prolongada

30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tuzulby 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR / FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada
cloridrato de metilfenidato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido para mastigar de libertação prolongada contém 40 mg de cloridrato de metilfenidato

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo (E 951). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos para mastigar de libertação prolongada

30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tuzulby 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada
Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada
Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada

cloridrato de metilfenidato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

- A última secção é uma secção especial para uma criança ou jovem ler.
1. O que é Tuzulby e para que é utilizado
 2. O que você ou o seu filho precisa de saber antes de tomar Tuzulby
 3. Como tomar Tuzulby
 4. Efeitos indesejáveis possíveis
 5. Como conservar Tuzulby
 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tuzulby e para que é utilizado

O Tuzulby tem como substância ativa o cloridrato de metilfenidato. Pertence a um grupo de medicamentos que afetam a atividade cerebral.

Tuzulby destina-se a tratar crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos com perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) diagnosticada.

É utilizado em combinação com programas de tratamento completos (tais como terapia psicológica, educacional e social) quando estes programas por si só são insuficientes para controlar os sintomas da PHDA. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios do Manual de Perturbações Mentais e deve basear-se numa história completa e na avaliação da criança/adolescente.

O tratamento com Tuzulby não está indicado em todas as crianças com PHDA e a decisão de utilizar o medicamento deve basear-se na gravidade e persistência dos sintomas, tendo em conta a idade da criança/adolescente.

Tuzulby atua melhorando o funcionamento de certas partes do cérebro. Embora não se saiba muito bem como funciona a substância ativa do Tuzulby, pensa-se que aumenta os níveis de dopamina, uma hormona que regula o humor e a atenção. A substância ativa bloqueia as proteínas do cérebro que reabsorvem ou devolvem a dopamina aos nervos. Isto ajuda a melhorar a atenção e a concentração e pode ajudar a controlar o comportamento impulsivo.

2. O que você ou o seu filho precisa de saber antes de tomar Tuzulby

Não tome Tuzulby se você ou o seu filho

- tem alergia ao metilfenidato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem uma glândula tiroide hiperativa (hipertiroidismo) ou níveis sanguíneos anormalmente elevados de hormonas da tiroide (tirotoxicose)

- está atualmente a tomar inibidores da monoamina oxidase (MAO) (um medicamento para a depressão) ou tomou-os nos últimos 14 dias - ver "Outros medicamentos e Tuzulby"
- tem glaucoma (aumento da tensão ocular)
- tem feocromocitoma (um tumor da glândula suprarrenal)
- tem tensão arterial muito alta ou doença oclusiva arterial (estreitamento dos vasos sanguíneos)
- tem problemas cardíacos (tais como ataque cardíaco, batimento cardíaco anormal ou irregular grave (arritmia) ou perturbações causadas por canais que controlam a atividade elétrica (canalopatias), dor e desconforto no peito (angina), insuficiência cardíaca, doença cardíaca, lesão do músculo cardíaco [cardiomiopatia])
- tem ou teve um problema nos vasos sanguíneos do seu cérebro (tal como acidente vascular cerebral, aneurisma [inchaço e enfraquecimento de parte de um vaso sanguíneo], vasos sanguíneos estreitos ou bloqueados, ou vasculite [inflamação dos vasos sanguíneos])
- tem ou teve problemas de saúde mental, tais como:
 - depressão grave, pensamentos suicidas
 - perturbação alimentar, tal como anorexia nervosa ou outra perturbação anoréxica
 - psicose (uma perturbação mental grave em que uma pessoa perde a capacidade de reconhecer a realidade ou de se relacionar com os outros), perturbação estado-limite da personalidade ou psicopática
 - perturbação do humor grave, mania
 - perturbação bipolar grave e episódica, atual ou previamente diagnosticada, insuficientemente controlada.

Não tome metilfenidato se alguma das situações acima se aplicar a si ou ao seu filho. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar metilfenidato.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tuzulby se tem:

- Utilização a longo prazo em crianças e adolescentes: reavaliação da utilidade a longo prazo do medicamento para avaliar o funcionamento do doente.
- Doença cardiovascular: doenças que afetam o coração e a circulação sanguínea, incluindo antecedentes familiares de morte súbita ou inexplicada ou problemas graves do ritmo cardíaco. Antes de iniciar o tratamento com Tuzulby, o seu médico fará uma avaliação cuidadosa, incluindo análises e uma revisão do seu historial médico e do historial da sua família, para verificar se existem doenças cardíacas ou problemas graves do ritmo cardíaco. O seu médico irá também verificar a sua tensão arterial e pulsação regularmente durante o tratamento, especialmente quando ajustar a dose, e pelo menos de 6 em 6 meses.
- Foram notificados casos de morte súbita em crianças que tomavam estimulantes em doses normais, especialmente naquelas com problemas cardíacos graves ou anomalias estruturais do coração. Os medicamentos estimulantes não são recomendados para crianças ou adolescentes com problemas cardíacos graves conhecidos, uma vez que podem aumentar o risco de morte súbita.
- Se desenvolver sintomas de doença cardíaca durante o tratamento com Tuzulby, tais como palpitações, dor no peito durante o exercício, desmaios ou falta de ar, informe imediatamente o seu médico.
- Perturbações cerebrovasculares; os sinais e sintomas neurológicos devem ser avaliados após o início do tratamento com metilfenidato.
- Perturbações do foro psiquiátrico; devem ser monitorizadas em cada ajuste posológico.
- Agravamento dos sintomas psicóticos ou maníacos.
- Aparecimento de novos sintomas psicóticos ou maníacos.
- Comportamento agressivo ou hostil.
- Tendência suicida.
- Tiques.
- Ansiedade, agitação ou tensão.
- Forma de perturbações bipolares.
- Efeitos sobre o crescimento.
- Convulsões.
- Abuso, uso indevido e desvio.

- Privação.

Durante o tratamento, as crianças e adolescentes do sexo masculino podem inesperadamente ter ereções prolongadas. Isto pode ser doloroso e pode ocorrer a qualquer momento. É importante contactar o seu médico imediatamente se a sua ereção durar mais de 2 horas, particularmente se for dolorosa.

Informe o seu médico ou farmacêutico se alguma das situações acima se aplicar a si antes de iniciar o tratamento. Isto porque o metilfenidato pode agravar estes problemas. O seu médico irá querer monitorizar a forma como o medicamento o afeta.

Se o Tuzulby não for utilizado corretamente, pode causar um comportamento anormal. Pode também significar que começa a depender do medicamento. Informe o seu médico se alguma vez abusou ou esteve dependente do álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas de rua.

Verificações que o seu médico irá fazer antes de começar a tomar metilfenidato

Estas verificações são para decidir se metilfenidato é o medicamento correto para si. O seu médico irá falar consigo sobre:

- quaisquer outros medicamentos que esteja a tomar
- se há história familiar de morte súbita inexplicável
- quaisquer outros problemas médicos (tais como problemas cardíacos) que você ou a sua família possam ter
- como se está a sentir, por exemplo, se se sente bem ou mal, se tem pensamentos estranhos ou se já teve algum destes sentimentos no passado
- se existe uma história familiar de "tiques" (difíceis de controlar, espasmos repetidos de qualquer parte do corpo ou repetição de sons e palavras)
- quaisquer problemas de saúde mental ou de comportamento que você ou outros membros da família já tiveram. O seu médico irá discutir se corre o risco de ter oscilações de humor (de maníaco a deprimido, designado por "perturbação bipolar"). O médico irá verificar o seu historial de saúde mental e verificar se alguém da sua família tem antecedentes de suicídio, perturbação bipolar ou depressão.

É importante que forneça o máximo de informações possível. Isto ajudará o seu médico a decidir se o metilfenidato é o medicamento correto para si. O seu médico pode decidir que são necessários outros exames médicos antes de começar a tomar este medicamento.

Utilização em doentes adultos e idosos

O metilfenidato não está indicado para ser utilizado em adultos com PHDA.

O metilfenidato não deve ser utilizado em doentes idosos.

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários.

Utilização em crianças com menos de 6 anos de idade

O metilfenidato não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Tuzulby

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O metilfenidato pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam ou pode causar efeitos secundários quando utilizado em combinação com determinados medicamentos. Por conseguinte, pode ser necessário alterar a dose do medicamento ou interromper completamente o medicamento se estiver a tomar outros medicamentos. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar metilfenidato se estiver a tomar:

- medicamentos para a depressão
- medicamentos para problemas graves de saúde mental (por exemplo, contra a esquizofrenia)
- medicamentos para a epilepsia
- medicamentos utilizados para reduzir ou aumentar a tensão arterial

- alguns produtos para a tosse e a constipação que contêm medicamentos que podem afetar a tensão arterial. É importante verificar com o seu farmacêutico quando comprar qualquer um destes produtos
- medicamentos que tornam o sangue mais fluido para prevenir a formação de coágulos sanguíneos
- álcool
- medicamentos que atuam como alfa-2 agonista central (por exemplo, clonidina)

Se tiver alguma dúvida sobre se algum medicamento que está a tomar está incluído na lista acima, pergunte ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar metilfenidato.

Fazer uma cirurgia

Informe o seu médico se vai ser submetido a uma cirurgia. Não deve tomar metilfenidato no dia da sua cirurgia se forem utilizados anestésicos halogenados (um tipo de anestesia). Isto porque existe a possibilidade de um aumento súbito da tensão arterial e da frequência cardíaca durante a cirurgia.

Teste de despistagem de drogas

Este medicamento pode dar um resultado positivo quando se testa o consumo de drogas. Isto inclui testes utilizados no desporto.

Tomar Tuzulby com alimentos, bebidas e álcool

Não beba álcool enquanto estiver a tomar este medicamento. O álcool pode agravar os efeitos secundários deste medicamento.

Gravidez, amamentação

O metilfenidato não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o seu médico considere que os benefícios de tomar este medicamento superam os riscos para o feto.

Não amamente enquanto estiver a tomar Tuzulby, exceto se o seu médico lhe disser que o deve fazer.

Se está a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos ou utilização de máquinas

Pode sentir tonturas, problemas de concentração ou visão turva quando toma metilfenidato. Se isto acontecer, pode ser perigoso fazer coisas como conduzir, utilizar máquinas, andar de bicicleta ou a cavalo ou subir a árvores.

Este medicamento contém aspartamo

Cada comprimido para mastigar de 20 mg contém 6,1 mg de aspartamo (E 951).

Cada comprimido para mastigar de 30 mg contém 9,15 mg de aspartamo (E 951).

Cada comprimido para mastigar de libertação prolongada de 40 mg contém 12,2 mg de aspartamo (E 951) em cada comprimido.

O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se sofrer de fenilcetonúria, uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o organismo não a consegue eliminar corretamente.

Este medicamento contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido para mastigar de libertação prolongada, ou seja, essencialmente "isento de sódio".

3. Como tomar Tuzulby

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um especialista em perturbações comportamentais da infância.

- Normalmente, o seu médico iniciará o tratamento com uma dose baixa (20 mg) e aumentará gradualmente conforme necessário. A dose diária máxima é de 60 mg.
- Se já estiver a tomar metilfenidato de libertação imediata, o seu médico pode prescrever uma dose equivalente de Tuzulby (metilfenidato de libertação prolongada).
- Tome Tuzulby uma vez por dia. Tuzulby pode ser tomado com ou sem alimentos. Tuzulby é um comprimido para mastigar de libertação prolongada. Isto significa que, após tomar o comprimido, o medicamento é libertado no seu organismo ao longo do dia.
- Os comprimidos devem ser mastigados.
- Tomar metilfenidato com alimentos pode ajudar a parar as dores de estômago, sentir-se mal ou estar doente.
- Os comprimidos para mastigar Tuzulby de 20 mg e 30 mg são marcados (com ranhura a meio) e podem ser cortados. Tuzulby 20 mg e 30 mg pode ser dividido em doses iguais.

Não engula o recipiente de dessecante fornecido no frasco.

Tratamento a longo prazo

Se tomar Tuzulby durante mais de um ano, o seu médico deve interromper o tratamento durante um curto período de tempo para verificar se o medicamento ainda é necessário. Isto pode ser planeado durante as férias escolares. As melhorias observadas durante a toma do medicamento podem persistir quando o medicamento é interrompido.

Se tomar mais Tuzulby do que deveria

A toma excessiva de Tuzulby pode provocar efeitos secundários graves que afetam o sistema nervoso. Se tomar uma dose excessiva do medicamento, fale com um médico ou chame imediatamente uma ambulância. Diga-lhes a quantidade de medicamento que tomou.

Os sinais de uma sobredosagem podem incluir: sentir-se enjoado, sentir-se agitado, tremores, aumento dos movimentos descontrolados, espasmos musculares, convulsões (podem ser seguidas de coma), sentir-se muito feliz, estar confuso, ver, sentir ou ouvir coisas que não são reais (alucinações), suores, rubor, dor de cabeça, febre alta, alterações no batimento cardíaco (lento, rápido ou irregular), tensão arterial elevada, pupilas dilatadas, nariz e boca secos, espasmos musculares, febre, urina vermelho-acastanhada que podem ser possíveis sinais de degradação anormal dos músculos (rabdomiólise). Se notar algum destes sintomas, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tuzulby

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, aguarde até chegar a altura da dose seguinte.

Se parar de tomar Tuzulby

Se parar subitamente de tomar este medicamento, os sintomas de PHDA podem voltar ou podem aparecer efeitos indesejados, tais como depressão. O seu médico pode querer reduzir gradualmente a quantidade de medicamento tomado por dia, antes de o parar completamente. Fale com o seu médico antes de parar a toma de Tuzulby.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico irá falar consigo sobre estes efeitos secundários.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Se tiver algum dos efeitos secundários abaixo, consulte um médico imediatamente:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- batimento cardíaco irregular (palpitações, taquicardia, arritmia).
- alterações de humor ou oscilações de humor ou alterações de personalidade.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- pensar ou sentir vontade de se matar (tendência suicida).
- suicídio.
- sentir ou ouvir coisas que não são reais, estes são sinais de psicose.
- discurso e movimentos corporais descontrolados (Tourette), pobreza emocional.
- sinais de alergia tais como erupção cutânea, comichão ou urticária na pele, inchaço da face, lábios, língua ou outras partes do corpo, falta de ar, sibilos ou dificuldade em respirar, urticária, prurido.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- sentir-se invulgarmente excitado, hiperativo e desinibido (mania).

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- ataque cardíaco, enfarte do miocárdio.
- ataques (crises, convulsões, epilepsia).
- descamação da pele ou manchas vermelhas arroxeadas, eritema multiforme.
- espasmos musculares que não consegue controlar e que afetam os olhos, a cabeça, o pescoço, o corpo e o sistema nervoso – devido a uma falta temporária de fornecimento de sangue ao cérebro.
- paralisia ou problemas de movimento e visão, dificuldades na fala; estes podem ser sinais de problemas nos vasos sanguíneos do cérebro.
- diminuição do número de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), o que pode aumentar a probabilidade de contrair infeções e provocar hemorragias e nódulos negros mais facilmente e diminuição dos glóbulos brancos.
- um aumento súbito da temperatura corporal, tensão arterial muito elevada e convulsões graves ("Síndrome neuroléptica maligna"). Não é certo que este efeito secundário seja causado pelo metilfenidato ou por outros medicamentos que possam ser tomados em combinação com o metilfenidato.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- pensamentos indesejados que estão sempre a voltar.
- desmaio inexplicável, dor no peito, falta de ar; estes podem ser sinais de problemas cardíacos.
- incapacidade de controlar a excreção de urina (incontinência).
- espasmo dos músculos da mandíbula dificultando a abertura da boca (trismo).
- Gaguez.

Se tiver algum dos efeitos secundários acima mencionados, consulte um médico imediatamente.

Outros efeitos secundários incluem o seguinte, se se agravarem, informe o seu médico ou farmacêutico:

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas)

- apetite diminuído.
- dor de cabeça.
- sentir-se nervoso (nervosismo).
- incapacidade de dormir (insónia).
- náuseas.
- boca seca.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor nas articulações (artralgia).
- temperatura elevada (febre).
- perda ou enfraquecimento anormal do cabelo.
- sentir-se invulgarmente sonolento ou com sonolência.
- perda de apetite (anorexia).

- ataques de pânico.
 - redução do desejo sexual.
 - dor de dentes.
 - ranger excessivo dos dentes (bruxismo).
 - nasofaringite.
 - comichão, erupção cutânea ou erupções vermelhas com comichão (urticária).
 - suor em excesso.
 - tosse, dor de garganta ou nariz e irritação da garganta, falta de ar ou dor no peito.
 - alterações na tensão arterial (geralmente tensão arterial elevada, batimento cardíaco acelerado (taquicardia), mãos e pés frios
 - sacudidelas ou tremores, tonturas, movimentos que não consegue controlar, atividade anormal
 - sentir-se agressivo, agitado, ansioso, deprimido, irritável e com um comportamento anormal, problemas de sono, fadiga.
 - dor de estômago, diarreia, sensação de doença, mal-estar do estômago e enjoo.
- Estes ocorrem geralmente no início do tratamento e podem ser reduzidos tomando o medicamento com alimentos.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- obstipação.
- desconforto no peito.
- sangue na urina (hematúria).
- visão dupla ou visão turva (diplopia).
- dor muscular, contração do músculo, tensão muscular.
- aumento dos resultados das análises ao fígado (observados numa análise ao sangue).
- fúria, sensação de inquietação ou crises de choro, consciência excessiva do meio envolvente, tensão.
- sedação, apetite diminuído.
- quadros exfoliativos.
- sopro cardíaco.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- alterações no desejo sexual.
- sensação de desorientação.
- pupilas dilatadas, dificuldade em ver.
- angina de peito.
- inchaço das mamas nos homens (ginecomastia).
- vermelhidão da pele, erupção cutânea vermelha e elevada.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- ataque cardíaco.
- morte súbita.
- câibras musculares.
- pequenas marcas vermelhas na pele.
- inflamação ou artérias bloqueadas no cérebro.
- função hepática anormal, incluindo insuficiência hepática e coma.
- alterações nos resultados das análises – incluindo análises ao fígado e ao sangue.
- tentativa de suicídio, pensamento anormal, ausência de sensibilidade ou emoção, fazer as coisas repetidamente, estar obcecado com uma coisa.
- sensação de dormência nos dedos das mãos e dos pés, formigueiro e mudança de cor (de branco para azul, depois vermelho) quando frio ("fenómeno de Raynaud").

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- enxaqueca.
- febre muito alta.
- batimentos cardíacos lentos, rápidos ou extra.
- um ataque grave ("convulsões de grande mal"), enxaqueca.
- acreditar em coisas que não são verdadeiras, confusão, delírios.

- dores de estômago fortes, muitas vezes com sensação de enjoo.
- problemas nos vasos sanguíneos do cérebro (acidente vascular cerebral, arterite cerebral ou oclusão cerebral).
- disfunção erétil, ereções permanentes, que às vezes são dolorosas, ou ereções mais frequentes.
- Alterações das células sanguíneas (aumentadas e diminuídas).
- fala excessiva e descontrolada.
- Pancitopenia.

Efeitos sobre o crescimento

Quando utilizado por mais de um ano, o metilfenidato pode causar redução do crescimento em algumas crianças e adolescentes. Isto afeta menos de 1 em cada 10 crianças.

- Pode haver falta de ganho de peso ou de crescimento em altura.
- O seu médico irá observar cuidadosamente a sua altura e peso, bem como a forma como está a comer.
- Se não estiver a crescer como esperado, então o seu tratamento com metilfenidato pode ser interrompido por um curto período de tempo.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também pode comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tuzulby

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tuzulby

- A substância ativa é cloridrato de metilfenidato.

Cada comprimido para mastigar de 20 mg contém 20 mg de cloridrato de metilfenidato

Cada comprimido para mastigar de 30 mg contém 30 mg de cloridrato de metilfenidato

Cada comprimido para mastigar de 40 mg contém 40 mg de cloridrato de metilfenidato

- Os outros excipientes são polistireno sulfonato de sódio, povidona (E 1201), triacetina (E 1518), acetato de polivinilo, laurilsulfato de sódio, manitol (E 421), goma xantana (E 415), crospovidona (E 1202), celulose microcristalina (E 460), goma de guar (E 412), aspartamo (E 951), ácido cítrico, aroma de cereja, sabor a cereja, talco (E 553b), sílica coloidal hidratada, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, polissorbato 80 (E 433)

Qual o aspeto de Tuzulby e conteúdo da embalagem

Tuzulby 20 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 6,8 x 14,7 mm, gravados com "N2" "N2" de um lado e com ranhura a meio do outro.

O comprimido para mastigar pode ser dividido em doses iguais.

Tuzulby 30 mg comprimidos para mastigar de libertação modificada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 7,7 x 16,8 mm, gravados com "N3" "N3" de um lado e com ranhura a meio do outro.

O comprimido para mastigar pode ser dividido em doses iguais.

Tuzulby 40 mg comprimidos para mastigar de libertação prolongada são comprimidos revestidos salpicados, esbranquiçados, em forma de cápsula de 8,5 x 18,5 mm, gravados com "NP14" de um lado e planos do outro.

Tuzulby está disponível num frasco que inclui um recipiente de dessecante de 2 g com uma tampa segura para as crianças contendo 30 comprimidos para mastigar de libertação prolongada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Espanha

Telefone: +34 93 602 24 21

Correio eletrónico: medinfo@neuraxpharm.com

Fabricante

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Espanha

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm France

Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 93 602 24 21

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Тел.: +34 93 602 24 21

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm France

Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Česká republika

Neuraxpharm Boêmia s.r.o.

Tel: +420 495 736 145

Magyarország

Neuraxpharm Boêmia s.r.o.

Tel.: +36 (30) 542 2071

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB

Tlf: +46 (0)8 30 91 41

(Sverige)

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Tel.: +34 93 602 24 21

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V

Tel.: +31 70 208 5211

Eesti

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

Ελλάδα

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

Espanha

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

France

Neuraxpharm France
Tel: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Islândia

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: +43 2236 389836

Polska

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

Portugal

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

Roménia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Boêmia s.r.o.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
<https://www.ema.europa.eu>.