ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tuzulby 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
Tuzulby 30 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
Tuzulby 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tuzulby 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka zawiera 20 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 17,30 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 6,1 mg aspartamu (E 951).

Tuzulby 30 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka zawiera 30 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 25,95 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 9,15 mg aspartamu (E 951).

Tuzulby 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka zawiera 40 mg chlorowodorku metylofenidatu, co odpowiada 34,59 mg metylofenidatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 12,2 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Tuzulby 20 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki o wymiarach 6,8 x 14,7 mm, z wytłoczonym napisem „N2” „N2” po jednej stronie i przepołowione po drugiej stronie.
Tabletkę do rozgryzania i żucia można podzielić na równe dawki.

Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Tuzulby 30 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki o wymiarach 7,7 x 16,8 mm, z wytłoczonym napisem „N3” „N3” po jednej stronie i przepołowione po drugiej stronie.
Tabletkę do rozgryzania i żucia można podzielić na równe dawki.

Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Tuzulby 40 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,5 x 18,5 mm, z wytłoczonym napisem „NP14” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tuzulby jest wskazany jako część całościowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat w przypadku, gdy same środki zaradcze okażą się niewystarczające.
Leczenie musi odbywać się pod nadzorem specjalisty zajmującego się zaburzeniami zachowania u dzieci. Rozpoznanie powinno zostać postawione zgodnie z kryteriami zawartymi w Podręczniku diagnostyczno-statystycznym zaburzeń psychicznych, czwarta edycja (DSM-IV) lub wytycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, wersja dziesiąta (ICD-10) i powinno opierać się na szczegółowym wywiadzie i ocenie stanu pacjenta. Diagnozy nie można postawić wyłącznie na podstawie obecności jednego lub kilku objawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi zostać rozpoczęte pod nadzorem przez lekarza specjalizującego się w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży.

Dawkowanie

Tabletki do rozgrywania i żucia o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Tuzulby składają się ze składnika o natychmiastowym uwalnianiu (30% dawki, który zapewnia szybkie rozpoczęcie działania produktu leczniczego) i składnika o przedłużonym uwalnianiu (70% dawki, który ma na celu utrzymywanie terapeutycznego stężenia w osoczu przez dłuższy czas). Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do zapewnienia terapeutycznego stężenia leku w osoczu przez około 8 godzin po podaniu (patrz także punkt 5.2).

Dostosowywanie dawki
Na początku leczenia metylofenidatem konieczne jest ostrożne dostosowanie dawki. Dostosowanie dawki należy rozpocząć od najniższej możliwej dawki.

Dostępne mogą być inne produkty lecznicze zawierające metylofenidat o innej mocy.
Przejście z produktów leczniczych zawierających metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki do rozgryzania i żucia produktu leczniczego Tuzulby o przedłużonym uwalnianiu, podawane w pojedynczej dawce, zapewnia porównywalną ogólną ekspozycję na metylofenidat w porównaniu z taką samą całkowitą dawką produktu o natychmiastowym uwalnianiu podawanego dwa razy na dobę. Zalecana dawka produktu leczniczego Tuzulby powinna być równa całkowitej dawce dobowej produktu leczniczego z metylofenidatem o natychmiastowym uwalnianiu, nie większej niż całkowita dawka 60 mg. Przykłady podano w poniższej tabeli.

Dawka metylofenidatu o natychmiastowym uwalnianiu	**Dawka produktu leczniczego Tuzulby**
10 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	20 mg raz na dobę
15 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
20 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	40 mg raz na dobę
30 mg metylofenidatu dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę

Leczenie zaburzeń hiperkinetycznych/ADHD u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do poniżej 18 lat).
W przypadku pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg i produkt leczniczy jest podawany doustnie raz na dobę w godzinach porannych. Dawkę można zwiększać lub zmniejszać co tydzień o 10 mg, 15 mg lub 20 mg. Dawki 10 mg i 15 mg można uzyskać, przełamując na pół tabletki z nacięciem o mocy odpowiednio 20 mg i 30 mg. Dawkę należy ustalać indywidualnie, w zależności od potrzeb terapeutycznych i reakcji pacjenta.

Maksymalna dawka dobowa metylofenidatu wynosi 60 mg w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do poniżej 18 lat) z ADHD.

Długotrwałe (ponad 12 miesięcy) stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do poniżej 18 lat)
Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostały poddane systematycznej ocenie w kontrolowanych badaniach. Leczenie metylofenidatem nie powinno i nie musi być długotrwałe. Leczenie metylofenidatem zazwyczaj przerywa się w okresie dojrzewania lub po jego zakończeniu. Lekarz, który zdecyduje się na stosowanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD (w wieku od 6 do poniżej 18 lat) przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo dokonywać ponownej oceny przydatności długoterminowego leczenia u danego pacjenta, odstawiając lek na okres próbny w celu oceny funkcjonowania pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (najlepiej w okresie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka. Poprawa może utrzymywać się po czasowym lub trwałym odstawieniu produktu leczniczego.

Zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia
Leczenie należy przerwać, jeśli po odpowiednim dostosowaniu dawki objawy nie ulegną złagodzeniu w okresie jednego miesiąca. W przypadku paradoksalnego nasilenia objawów lub wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Specjalne grupy pacjentów
Dorośli
Metylofenidat nie jest wskazany do stosowania przez osoby dorosłe z ADHD. Bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały potwierdzone w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku
Metylofenidatu nie należy stosować u osób w podeszłym wieku. Bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały potwierdzone w tej grupie wiekowej.

Zaburzenie czynności wątroby
Nie badano stosowania metylofenidatu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W przypadki takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Zaburzenie czynności nerek
Nie badano stosowania metylofenidatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W przypadki takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Metylofenidat nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność metylofenidatu w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tuzulby przeznaczony jest do podania doustnego.

Produkt leczniczy Tuzulby należy przyjmować doustnie, raz na dobę, rano, niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

Tuzulby należy żuć, nie połykać w całości ani nie kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Jaskra
- Guz chromochłonny
- W trakcie leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) lub w okresie co najmniej 14 dni od odstawienia takich produktów leczniczych, ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5)

- Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza
- Rozpoznanie lub w wywiadzie ciężka depresja, jadłowstręt psychiczny/zaburzenia anorektyczne, skłonności samobójcze, objawy psychotyczne, ciężkie zaburzenia nastroju, mania, schizofrenia, psychopatyczne/ zaburzenie osobowości z pogranicza (borderline).
- Rozpoznanie lub w wywiadzie ciężka (typu 1) choroba dwubiegunowa (afektywna) z występowaniem epizodów (która nie jest dobrze kontrolowana).
- Istniejące wcześniej zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym ciężkie nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba okluzyjna tętnic, dławica piersiowa, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca, kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, potencjalnie zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca i kanałopatie (zaburzenia spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych) (patrz punkt 4.4).
- Istniejące wcześniej zaburzenia mózgowo-naczyniowe, tętniak mózgu, nieprawidłowości naczyniowe, w tym zapalenie naczyń lub udar mózgu lub znane czynniki ryzyka zaburzeń mózgowo-naczyniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego musi zostać podjęta po przeprowadzeniu szczegółowej oceny ciężkości i przewlekłości objawów u dziecka/nastolatka w odniesieniu do jego wieku.

Badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem leku konieczne jest przeprowadzenie początkowej oceny stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta, obejmującej pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna. W wyczerpującym wywiadzie medycznym należy udokumentować przyjmowane jednocześnie leki, zaburzenia lub objawy medyczne i psychiatryczne występujące wcześniej i obecnie, historię rodzinną nagłej śmierci z przyczyn kardiologicznych lub niewyjaśnionych, bądź złośliwe zaburzenia rytmu serca, oraz zapis dokładnego pomiaru wzrostu i masy ciała przed leczeniem na siatce centylowej (patrz punkty 4.3).

Długotrwałe stosowanie (ponad 12 miesięcy) u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałego stosowania metylofenidatu nie zostały poddane systematycznej ocenie w kontrolowanych badaniach. Leczenie metylofenidatem nie powinno i nie musi być długotrwałe. Leczenie metylofenidatem zazwyczaj przerywa się w okresie dojrzewania lub po jego zakończeniu. W przypadku pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu (tj. ponad 12 miesięcy) należy prowadzić staranną, stałą obserwację zgodnie z wytycznymi podanymi w punktach 4.2 i 4.4 pod kątem stanu układu sercowo-naczyniowego, wzrostu, apetytu, pojawienia się *de novo* lub pogorszenia istniejących wcześniej zaburzeń psychiatrycznych. Poniżej opisano zaburzenia psychiatryczne, które należy monitorować. Są to między innymi: tiki ruchowe i głosowe, agresywne lub wrogie zachowanie, pobudzenie, lęk, depresja, psychoza, mania, urojenia, drażliwość, brak spontaniczności, wycofanie i nadmierna perseweracja.

Lekarz, który zdecyduje się na stosowanie metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), powinien okresowo dokonywać ponownej oceny przydatności długotrwałego leczenia u danego pacjenta, odstawiając produkt leczniczy na okres próbny w celu oceny funkcjonowania pacjenta bez farmakoterapii. Zaleca się odstawienie metylofenidatu co najmniej raz w roku (najlepiej w okresie wakacji szkolnych), aby ocenić stan dziecka/nastolatka. Poprawa może utrzymywać się po czasowym lub trwałym odstawieniu produktu leczniczego.

Stan układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów, u których rozważa się leczenie stymulującymi produktami leczniczymi, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad (łącznie z wywiadem rodzinnym dotyczącym przypadków nagłych zgonów z przyczyn kardiologicznych lub z niewyjaśnionych, bądź złośliwych zaburzeń rytmu) oraz przeprowadzić badanie fizykalne w celu oceny obecności choroby serca. Powinni oni również poddać się dalszej specjalistycznej ocenie kardiologicznej, jeśli wstępne wyniki wskazują na taką historię lub chorobę. Pacjenci, u których w trakcie leczenia metylofenidatem wystąpią objawy

takie, jak kołatanie serca, ból w klatce piersiowej przy wysiłku, omdlenia o niewyjaśnionej przyczynie, duszność lub inne objawy wskazujące na chorobę serca, powinni zostać niezwłocznie poddani specjalistycznej ocenie kardiologicznej.

Analizy danych z badań klinicznych z zastosowaniem metylofenidatu u dzieci i młodzieży z ADHD wykazały, że u pacjentów stosujących metylofenidat często mogą występować zmiany ciśnienia rozkurczowego i skurczowego o ponad 10 mmHg w porównaniu do grupy kontrolnej. Krótkoterminowe i długoterminowe konsekwencje kliniczne takich objawów sercowo-naczyniowych u dzieci i młodzieży nie są znane, jednak nie można wykluczyć możliwości wystąpienia powikłań klinicznych w związku z objawami obserwowanymi w badaniach klinicznych. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów, których choroby podstawowe mogą ulec nasileniu w wyniku wzrostu ciśnienia krwi lub częstości akcji serca. Informacje o schorzeniach, w przypadku których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane podano w punkcie 4.3.

Należy uważnie monitorować stan układu sercowo-naczyniowego. Wartości ciśnienia krwi i tętna należy zapisywać na siatce centylowej po każdej zmianie dawki, a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy.

Nagły zgon i istniejące wcześniej nieprawidłowości strukturalne serca lub inne poważne zaburzenia serca
Zgłaszano przypadki nagłego zgonu w związku ze stosowaniem standardowych dawek leków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy (OUN) u dzieci i młodzieży, z których część miała strukturalne nieprawidłowości serca lub inne ciężkie choroby serca. Mimo że niektóre ciężkie choroby serca same w sobie mogą nieść ze sobą zwiększone ryzyko nagłego zgonu, stymulujące produkty lecznicze nie są zalecane u dzieci i młodzieży z rozpoznanymi nieprawidłowościami strukturalnymi serca, kardiomiopatią, poważnymi zaburzeniami rytmu serca lub innymi poważnymi chorobami kardiologicznymi, ponieważ mogą one spowodować zwiększoną podatność na sympatykomimetyczne działanie stymulujących produktów leczniczych.

Niewłaściwe stosowanie i zdarzenia sercowo-naczyniowe
Niewłaściwe stosowanie leków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy może wiązać się z nagłym zgodnem i innymi poważnymi niepożądanymi reakcjami sercowo-naczyniowymi.

Zaburzenia mózgowo-naczyniowe
W punkcie 4.3 opisano choroby mózgowo-naczyniowe, w których leczenie metylofenidatem jest przeciwwskazane. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka (takimi jak choroby układu krążenia w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie leków podwyższających ciśnienie krwi), po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem należy oceniać występowanie objawów neurologicznych podczas każdej wizyty.

Zapalenie naczyń mózgowych wydaje się być bardzo rzadką, idiosynkratyczną reakcją na ekspozycję na metylofenidat. Niewiele dowodów wskazuje na to, że można zidentyfikować pacjentów o podwyższonym ryzyku, a początkowe wystąpienie objawów może być pierwszym sygnałem podstawowego problemu klinicznego. Wczesne rozpoznanie oparte na wysokim stopniu podejrzenia, może pozwolić na szybkie odstawienie metylofenidatu i wczesne rozpoczęcie leczenia. Dlatego też rozpoznanie to należy brać pod uwagę u każdego pacjenta, u którego w trakcie terapii metylofenidatem pojawiają się nowe objawy neurologiczne świadczące o niedokrwieniu mózgu. Objawy te mogą obejmować silny ból głowy, drętwienie, osłabienie, porażenie oraz upośledzenie koordynacji, wzroku, mowy, języka lub pamięci.

Zaburzenia psychiczne

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych i ADHD jest częste i należy to brać pod uwagę przy przepisywaniu produktów stymulujących. W przypadku wystąpienia objawów psychiatrycznych lub zaostrzenia wcześniej występujących zaburzeń psychiatrycznych nie należy stosować metylofenidatu, chyba że korzyści przeważają ryzyko dla pacjenta.

Rozwój *nowych* lub pogorszenie występujących wcześniej zaburzeń psychicznych należy monitorować przy każdej zmianie dawkowania, a następnie co najmniej co 6 miesięcy oraz podczas każdej wizyty; wskazane może być przerwanie leczenia.

Zaostrzenie wcześniej występujących objawów psychozy lub manii

U pacjentów z objawami psychotycznymi podawanie metylofenidatu może nasilać objawy zaburzeń zachowania i myślenia.

Pojawienie się nowych objawów psychozy lub manii

Metylofenidat stosowany w zwykłych dawkach (patrz punkt 4.8) może spowodować wystąpienie uaktywniających się w trakcie leczenia objawów psychotycznych (omamy wzrokowe/dotykowe/słuchowe oraz urojenia) lub objawy manii u dzieci i młodzieży bez wcześniejszej psychozy lub manii w wywiadzie. W przypadku wystąpienia objawów maniakalnych lub psychotycznych należy wziąć pod uwagę możliwą przyczynową rolę metylofenidatu i może być wskazane przerwanie leczenia.

Zachowanie agresywne lub wrogie

Pojawienie się lub nasilenie agresji lub wrogości może być spowodowane leczeniem lekami pobudzającymi. Pacjenci leczeni metylofenidatem powinni być ściśle monitorowani pod kątem pojawienia się lub nasilenia zachowań agresywnych lub wrogich na początku leczenia, po każdej zmianie dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty. Lekarze powinni ocenić potrzebę dostosowania schematu leczenia u pacjentów, u których występują zmiany w zachowaniu, pamiętając, że właściwe może być zwiększenie lub zmniejszenie dawki.

Skłonności samobójcze

Pacjenci, u których w trakcie leczenia ADHD pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, powinni zostać natychmiast zbadani przez lekarza. Należy wziąć pod uwagę zaostrzenie istniejącego schorzenia psychicznego i możliwą przyczynową rolę leczenia metylofenidatem. Konieczne może być leczenie podstawowej choroby psychicznej i należy rozważyć ewentualne odstawienie metylofenidatu.

Tiki

Stosowanie metylofenidatu wiąże się z wystąpieniem lub zaostrzeniem tików ruchowych i werbalnych. Zgłaszano także nasilenie zespołu Tourette'a. Przed rozpoczęciem stosowania metylofenidatu należy przeprowadzić wywiad rodzinny i ocenę kliniczną pod kątem tików lub zespołu Tourette'a u dzieci. W trakcie leczenia metylofenidatem należy regularnie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia lub nasilenia tików. Monitorowanie powinno odbywać się podczas każdej zmiany dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty kontrolnej.

Stany lękowe, pobudzenie lub napięcie

Stosowanie metylofenidatu wiąże się z nasileniem występujących wcześniej stanów lękowych, pobudzenia lub napięcia. Przed zastosowaniem metylofenidatu należy przeprowadzić ocenę kliniczną pod kątem lęku, pobudzenia lub napięcia. Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem pojawienia się lub nasilenia takich objawów w trakcie leczenia, po każdej zmianie dawki i następnie co najmniej co 6 miesięcy lub podczas każdej wizyty.

Postacie choroby afektywnej dwubiegunowej

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metylofenidatu w leczeniu ADHD u pacjentów z współistniejącą chorobą afektywną dwubiegunową (w tym nieleczoną chorobę afektywną dwubiegunową typu 1 lub innymi postaciami tej choroby) ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu mieszanego/maniakalnego u takich pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia metylofenidatem u

pacjentów ze współistniejącymi objawami depresji należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, aby ustalić, czy występuje u nich ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania powinny obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny, uwzględniający występowanie samobójstw w wywiadzie rodzinnym, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji. Niezbędne jest ścisłe monitorowanie takich pacjentów (patrz wyżej „Zaburzenia psychiczne" oraz punkt 4.2). Stan pacjentów pod kątem występowania objawów należy monitorować podczas każdej zmiany dawki, a następnie co najmniej co 6 miesięcy i podczas każdej wizyty kontrolnej.

Rozwój fizyczny

W przypadku długotrwałego stosowania metylofenidatu u dzieci zgłaszano umiarkowane zmniejszony przyrost masy ciała i opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8).

Wpływ metylofenidatu na ostateczny wzrost i masę ciała nie jest obecnie znany i jest przedmiotem badań.

Podczas leczenia metylofenidatem należy monitorować rozwój: informacje na temat wzrostu, masy ciała i apetytu należy odnotowywać co najmniej raz na 6 miesięcy, wypełniając siatkę centylową. U pacjentów, którzy nie rozwijają się lub nie rosną lub nie przybierają na wadze zgodnie z oczekiwaniami, konieczne może być przerwanie leczenia.

Napady padaczkowe

Podczas stosowania metylofenidatu u pacjentów z padaczką należy zachować ostrożność. Metylofenidat może obniżać próg drgawkowy u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawek, u pacjentów z wcześniejszymi nieprawidłowościami w zapisie EEG bez napadów drgawek i rzadko u pacjentów bez napadów drgawek i bez nieprawidłowości w zapisie EEG w wywiadzie. Jeśli częstość napadów wzrośnie lub pojawią się nowe napady, należy przerwać stosowanie metylofenidatu.

Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie i stosowanie w niezarejestrowanych wskazaniach

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem ryzyka stosowania metylofenidatu w niezarejestrowanych wskazaniach, niewłaściwego stosowania lub nadużywania leku.

Metylofenidat należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanym uzależnieniem od narkotyków lub alkoholu ze względu na ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania lub stosowania w niezarejestrowanych wskazaniach.

Przewlekłe nadużywanie metylofenidatu może prowadzić do znacznej tolerancji i uzależnienia psychicznego, którym towarzyszą zachowania anormalne o różnym stopniu nasilenia. Mogą wystąpić poważne epizody psychotyczne, zwłaszcza w reakcji na nadużywanie pozajelitowej formy leku.

Podejmując decyzję o sposobie leczenia ADHD, należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, obecność czynników ryzyka zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych (takich jak współistniejące zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania i choroba afektywna dwubiegunowa), wcześniejsze lub obecne nadużywanie substancji psychoaktywnych. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów niestabilnych emocjonalnie, na przykład tych z historią uzależnienia od narkotyków lub alkoholu, ponieważ tacy pacjenci mogą sami z własnej inicjatywy zwiększać dawkę.

W przypadku niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nadużywania substancji psychoaktywnych, metylofenidat i inne leki pobudzające mogą nie być odpowiednie i należy rozważyć leczenie bez ich użycia.

Odstawienie leku

Podczas odstawiania produktu wymagany jest uważny nadzór nad pacjentem, ponieważ może to ujawnić depresję, a także przewlekłą nadaktywność. Niektórzy pacjenci mogą wymagać długotrwałej obserwacji.

Odstawienie produktu w przypadku osób nadużywających go wymaga uważnego nadzoru, ponieważ może wtedy wystąpić ciężka depresja.

Wybór postaci metylofenidatu

Decyzję o wyborze postaci metylofenidatu podejmuje lekarz prowadzący w oparciu o indywidualne wskazania i zależy ona od oczekiwanego czasu trwania działania farmakologicznego.

Test przesiewowy na obecność narkotyków lub leków

Produkt zawiera metylofenidat, który może powodować fałszywie dodatnie wyniki testu laboratoryjnego na obecność amfetaminy, szczególnie w przypadku immunologicznych badań przesiewowych.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie ma żadnych danych dotyczących stosowania metylofenidatu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Skutki hematologiczne

Długotrwałe bezpieczeństwo leczenia metylofenidatem nie jest w pełni znane. W przypadku wystąpienia leukopenii, trombocytopenii, anemii lub innych zaburzeń, w tym wskazujących na poważne zaburzenia czynności nerek lub wątroby, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Priapizm

W związku ze stosowaniem produktów zawierających metylofenidat zgłaszano przypadki długotrwałych i bolesnych erekcji, głównie w związku ze zmianą schematu leczenia metylofenidatem. Pacjenci, u których występują nieprawidłowo długotrwałe lub częste i bolesne erekcje, powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Aspartam (E951)
Każda tabletka do rozgryzania i żucia produktu Tuzulby 20 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6,1 mg aspartamu (E 951).
Każda tabletka do rozgryzania i żucia produktu Tuzulby 30 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 9,15 mg aspartamu (E 951).
Każda tabletka do rozgryzania i żucia produktu Tuzulby 40 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 12,2 mg aspartamu (E 951).
Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią, rzadkie zaburzenie genetyczne, w którym fenyloalanina gromadzi się, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy zasadniczo, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcja farmakokinetyczna

Nie wiadomo, w jaki sposób metylofenidat może wpływać na stężenie w osoczu jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych. W związku z tym zaleca się ostrożność w łączeniu metylofenidatu z innymi produktami leczniczymi, zwłaszcza tymi o wąskim oknie terapeutycznym.

Metylofenidat nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 w stopniu istotnym klinicznie. Nie oczekuje się, aby induktory lub inhibitory cytochromu P450 miały jakikolwiek istotny wpływ na farmakokinetykę metylofenidatu. Z drugiej strony enancjomery d- i l- metylofenidatu nie hamują w sposób istotny cytochromu P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A.

Istnieją jednak doniesienia wskazujące na to, że metylofenidat może hamować metabolizm leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny, leków przeciwdrgawkowych (np. fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu) i niektórych leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny). Podczas rozpoczynania i przerywania leczenie metylofenidatem konieczna może być modyfikacja dawek już przyjmowanych produktów leczniczych i ocena ich stężeń w osoczu (lub czasów krzepnięcia w przypadku kumaryny).

Interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego
Metylofenidat może zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

Stosowanie z produktami leczniczymi podnoszącymi ciśnienie krwi
Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych metylofenidatem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, które również mogą podwyższać ciśnienie krwi (informacje podano również w punktach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w punkcie 4.4).

Ze względu na możliwość wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, stosowanie metylofenidatu jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych (obecnie lub w ciągu ostatnich dwóch tygodni) inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Stosowanie z alkoholem
Alkohol może nasilać niepożądane działania psychoaktywnych produktów leczniczych, w tym metylofenidatu, na ośrodkowy układ nerwowy. W związku z tym zaleca się pacjentom powstrzymanie się od spożywania alkoholu w czasie leczenia.

Stosowanie z halogenowymi środkami znieczulającymi
Podczas zabiegu istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia krwi i tętna. Jeśli planowana jest operacja, metylofenidatu nie należy przyjmować w dniu zabiegu.

Stosowanie z agonistami receptorów alfa-2 (np. klonidyną) o działaniu ośrodkowym
Zgłaszano poważne reakcje niepożądane, w tym nagły zgon, podczas jednoczesnego stosowania leku z klonidyną. Bezpieczeństwo stosowania metylofenidatu w skojarzeniu z klonidyną lub innymi agonistami receptorów alfa-2 o działaniu ośrodkowym nie zostało systematycznie ocenione.

Stosowanie z dopaminergicznymi produktami leczniczymi
Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania metylofenidatu z dopaminergicznymi produktami leczniczymi, w tym przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi. W związku z tym, że dominującym działaniem metylofenidatu jest zwiększanie stężenia dopaminy w płynie pozakomórkowym, może on wchodzić w interakcje farmakodynamiczne z jednocześnie podawanymi bezpośrednimi i pośrednimi agonistami dopaminy (w tym z DOPA i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi) lub z antagonistami dopaminy (w tym lekami przeciwpsychotycznymi).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badania kohortowego obejmującego łącznie około 3400 ciąż narażonych na działanie leku w pierwszym trymestrze, nie wskazują zwiększonego ryzyka wystąpienia ogólnych wad wrodzonych. Zaobserwowano niewielki wzrost częstości występowania wad rozwojowych serca (skumulowane skorygowane ryzyko względne 1,3; 95% CI, 1,0–1,6), co odpowiada 3 noworodkom więcej urodzonym z wrodzonymi wadami serca na każde 1000 kobiet otrzymujących metylofenidat w pierwszym trymestrze ciąży, w porównaniu z kobietami, które w ciąży nie były narażone na ten lek. W zgłoszeniach dokonywanych z własnej inicjatywy stwierdzano przypadki toksyczności sercowo-oddechowej noworodków, w szczególności częstoskurczu u płodu i niewydolności oddechu.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Metylofenidat nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że zostanie podjęta decyzja kliniczna, że odroczenie leczenia może stanowić większe zagrożenie dla ciąży.

Karmienie piersią

Metylofenidat wykryto w mleku kobiet leczonych tym lekiem.

Odnotowano jeden przypadek niemowlęcia, które doświadczyło nieokreślonego spadku masy ciała w okresie ekspozycji na produkt leczniczy, ale powróciło do zdrowia i przybrało na wadze po zaprzestaniu przez matkę leczenie metylofenidatem.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/nie stosować terapii metylofenidatem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu metylofenidatu na płodność u ludzi.
Metylofenidat nie zaburzał płodności u myszy płci męskiej i żeńskiej.
Badania na zwierzętach nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Metylofenidat ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Może on powodować zawroty głowy, senność i zaburzenia widzenia, w tym trudności z akomodacją oka, podwójne i niewyraźne widzenie. Należy ostrzec pacjentów o takich działaniach niepożądanych i doradzić im, aby w przypadku ich wystąpienia unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zasadniczo najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem metylofenidatem zgłaszanymi z bardzo dużą częstością są: zmniejszony apetyt, bezsenność, nerwowość, ból głowy, nudności i suchość w ustach.

Tabela z wykazem działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej przedstawiono wszystkie działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu metylofenidatu do obrotu, a także te działania niepożądane, które zgłaszano w przypadku innych postaci chlorowodorku metylofenidatu. Jeśli częstość występowania działań

niepożądanych zgłaszanych w przypadku metylofenidatu i innych postaci chlorowodorku metylofenidatu była różna, stosowano najwyższą częstość z baz danych dotyczących bezpieczeństwa. Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i konwencji częstości w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Kategoria częstości**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardła	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, plamica małopłytkowa	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk angioneurotyczny, reakcja anafilaktyczna, opuchlizna małżowiny usznej, choroby pęcherzowe, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, świąd*, wysypki i wykwity*	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*	Zmniejszony apetyt**	Bardzo często
	Anoreksja, umiarkowanie zmniejszona masa ciała, spowolniony przyrost wzrostu*	Często
Zaburzenia psychiczne*	Bezsenność, nerwowość	Bardzo często
	Zachowania anormalne, agresja*, labilność emocjonalna, pobudzenie*, anoreksja, lęk*, depresja, drażliwość, niepokój**, zaburzenia snu**, obniżone libido**, atak paniki, stres, bruksizm	Często
	Nadmierna czujność, omamy słuchowe, wzrokowe i dotykowe*, zmieniony nastrój, wahania nastroju, złość, myśli samobójcze*, płaczliwość, zaburzenia psychotyczne*, tiki*, nasilenie występujących wcześniej tików lub zespołu Tourette'a*, napięcie, ubóstwo emocjonalne	Niezbyt często
	Mania*, dezorientacja, zaburzenia libido	Rzadko
	Próba samobójcza, samobójstwo*, przemijający nastrój depresyjny*, nieprawidłowe myślenie, apatia, powtarzanie zachowań, nadmierne skupianie się	Bardzo rzadko
	Urojenia*, zaburzenia myślenia*, stan splątania, uzależnienie, słowotok*****	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często

	Drżenie**, senność, zawroty głowy, dyskineza, nadpobudliwość psychoruchowa	Często
	Uspokojenie polekowe, akatyzja, zmniejszony apetyt	Niezbyt często
	Drgawki, ruchy pląsawicze, odwracalny niedokrwienny deficyt neurologiczny, złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) ***	Bardzo rzadko
	Zaburzenia mózgowo-naczynioweh* (w tym zapalenie naczyń, krwotoki mózgowe, incydenty mózgowo-naczyniowe, zapalenie tętnicy mózgowej, niedrożność naczyń mózgowych), drgawki grand mal*, migrena, dysfemia	Nieznana
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
	Trudności z akomodacją wzroku, nadmierne rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca, arytmia	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Rzadko
	Zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego	Bardzo rzadko
	Częstoskurcz nadkomorowy, bradykardia, dodatkowe skurcze komorowe, dodatkowe skurcze	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, chłód obwodowy**	Często
	Zapalenie tętnic mózgowych i/lub niedrożność naczyń mózgowych, objaw Raynauda	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności**, suchość w jamie ustnej**	Bardzo często
	Ból w jamie brzusznej, biegunka, dyskomfort żołądkowy, wymioty, niestrawność*, ból zęba*	Często
	Zaparcia	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, w tym śpiączka wątrobowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadpotliwość**, łysienie, świąd, wysypka, pokrzywka	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, choroby pęcherzowe, złuszczające zapalenie skóry	Niezbyt często
	Wysypka plamista, rumień	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, rumień trwały	Bardzo rzadko
	Ból stawów	Często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, drgawki mięśni, skurcze mięśni	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	Bardzo rzadko
	Szczękościsk	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz	Niezbyt często
	Nietrzymanie moczu	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Rzadko
	Zaburzenia erekcji, priapizm, wzmożona erekcja i przedłużona erekcja	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, opóźnienie rozwoju w przypadku długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży*, uczucie roztrzęsienia, zmęczenie**, pragnienie	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Nagły zgon sercowy*	Bardzo rzadko
	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, hiperpireksja	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zmiany ciśnienia krwi i tętna (zwykle zwiększenie)*, spadek masy ciała*	Często
	Szmery serca*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, obniżona liczba płytek krwi, nieprawidłowa liczba białych krwinek	Bardzo rzadko

* Patrz punkt 4.4 "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"

** Działania niepożądane z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów, które zgłaszano z większą częstością niż u dzieci i młodzieży.

*** Zgłoszenia były słabo udokumentowane, a w większości przypadków pacjenci przyjmowali również inne produkty lecznicze, więc rola metylofenidatu jest niejasna.

**** Występują one zazwyczaj na początku leczenia i można je złagodzić poprzez przyjmowanie leku podczas jedzenia.

***** Opisano przypadki nadużywania i uzależnienia, częściej w przypadku produktów o natychmiastowym uwalnianiu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki nagłego zgonu w związku ze stosowaniem leków pobudzających OUN w zwykłych dawkach u dzieci, z których część miała strukturalne nieprawidłowości budowy serca lub inne ciężkie choroby serca. Należy starannie oceniać i monitorować stan układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku leczenia pacjentów po przedawkowaniu należy wziąć pod uwagę opóźnione uwalnianie metylofenidatu w przypadku produktów o wydłużonym czasie działania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Ostre przedawkowanie, głównie z powodu nadmiernej stymulacji ośrodkowego i współczulnego układu nerwowego, może powodować wymioty, pobudzenie, drżenie, hiperrefleksję, drganie mięśni, drgawki (może wystąpić po nich śpiączka), euforię, splątanie, omamy, majaczenie, pocenie się, zaczerwienienie twarzy, ból głowy, hiperpireksję, tachykardię, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, nadmierne rozszerzenie źrenic, suchość błon śluzowych i rabdomiolizę.

Leczenie

Nie ma określonego antidotum na przedawkowanie metylofenidatu. Należy zastosować odpowiednie doraźne środki zaradcze.

Należy chronić pacjenta przed samookaleczeniem i przed bodźcami zewnętrznymi, które mogą nasilać już występujące nadmierne pobudzenie. Jeżeli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie są zbyt ciężkie, a pacjent jest przytomny, można opróżnić żołądek, wywołując wymioty lub wykonując płukanie żołądka. Przed wykonaniem płukania żołądka należy opanować pobudzenie i napad drgawek (jeśli występują) oraz zabezpieczyć drogi oddechowe. Inne sposoby detoksykacji przewodu pokarmowego obejmują podanie węgla aktywnego i środka przeczyszczającego. W przypadku ciężkiego zatrucia, przed płukaniem żołądka należy podać uważnie dobraną dawkę benzodiazepin.

Aby utrzymać odpowiednie krążenie i wymianę oddechową, należy zapewnić intensywną opiekę; w celu zmniejszenia hiperpireksji konieczne może być zastosowanie zewnętrznego ochładzania.

Nie ustalono skuteczności dializy otrzewnowej ani hemodializy pozaustrojowej w przypadku przedawkowania metylofenidatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, leki psychopobudzające, leki stosowane w leczeniu ADHD i leki nootropowe, kod ATC: N06BA04.

Mechanizm działania

Metylofenidat pobudza ośrodkowy układ nerwowy (psychostymulującym) z silniejszym działaniem na ośrodkowy układ nerwowy niż na czynności motoryczne. Metylofenidat występuje w czterech stereoizomerach, przy czym forma treo jest konfiguracją farmakodynamicznie aktywną. Izomer D jest farmakologicznie bardziej aktywny niż izomer L.

Mechanizm działania u ludzi nie jest w pełni poznany, uważa się jednak, że efekt ten wynika z hamowania wychwytu zwrotnego dopaminy w prążkowiu bez powodowania uwalniania dopaminy. W szczególności metylofenidat wiąże się z transporterami dopaminy (DAT) i transporterami noradrenaliny (NET), które zazwyczaj odpowiadają za wychwyt zwrotny tych neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej. Lek blokuje te transportery, zwiększając poziom dopaminy (DA) i noradrenaliny (NE) w synapsach oraz pozakomórkowej DA w prążkowiu, jądrze półleżącym i korze przedczołowej. Podtypy receptora DA 1 (D1) i 2 (D2) oraz receptor μ-opioidowy odgrywają ważną rolę w nagradzającym i terapeutycznym działaniu MPH. Niemniej jednak mechanizm, poprzez który metylofenidat wywiera wpływ na funkcje poznawcze i zachowanie, nie został jednoznacznie ustalony.

Ośrodkowy efekt pobudzający wyraża się m.in. w zwiększeniu zdolności koncentracji, gotowości do działania i podejmowania decyzji, aktywności psychofizycznej, a także w zmniejszeniu uczucia

zmęczenia i znużenia fizycznego. Pośrednie działanie sympatykomimetyczne metylofenidatu u ludzi może również powodować wzrost ciśnienia krwi, przyspieszenie tętna i zmniejszenie napięcia mięśni oskrzeli. Efekty te zazwyczaj nie są bardzo wyraźne. Metylofenidat może zmniejszać apetyt, a w dużych dawkach powodować wzrost temperatury ciała. Podczas stosowania dużych dawek leku lub przyjmowania go przez dłuższy czas mogą również wystąpić stereotypie behawioralne.

Modelowanie i symulacja farmakokinetyki/farmakodynamiki populacji (PK/PD)

Opracowano modele farmakokinetyki populacyjnej dla metylofenidatu w postaci o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu. Wykazano podobieństwo pomiędzy terapiami o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do wyników w zakresie PD.
W modelowaniu i symulacji oceniono wpływ różnic w kształcie profilu PK między preparatami o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu na skuteczność, reprezentowaną jako wynik SKAMP w docelowej populacji dzieci z ADHD. Wyniki analizy potwierdziły deklarowaną kliniczną równoważność proponowanych preparatów o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z preparatami o natychmiastowym uwalnianiu po upływie 12 godzin od podania dawki.

Badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Skuteczność chlorowodorku metylofenidatu oceniano w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z optymalizacją dawki, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym w laboratoryjnym środowisku klasy szkolnej z udziałem 90 pacjentów pediatrycznych. W badaniu mogli wziąć udział chłopcy i dziewczęta w wieku od 6 do 12 lat, ze zdiagnozowanym ADHD typu mieszanego lub z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi oraz wymagający leczenia farmakologicznego. Diagnozę postawiono przy użyciu Skali zaburzeń afektywnych i schizofrenii (K-SADS), Skali ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów (CGI-S; wynik ≥3) oraz Skali oceny zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD-RS; ≥90.percentyl w podskali nadpobudliwości psychoruchowej i impulsywności, podskali zaburzeń koncentracji uwagi lub wyniku całkowitym). Badanie rozpoczęło się od 6-tygodniowego otwartego okresu optymalizacji dawki z początkową dawką chlorowodorku metylofenidatu wynoszącą 20 mg. Pacjentom zalecono żucie każdej tabletki raz na dobę, rano. Dawkę można było zwiększać co tydzień o 10–20 mg aż do osiągnięcia dawki optymalnej lub maksymalnej dawki wynoszącej 60 mg/dobę. Osiemdziesięciu sześciu (86) z 90 włączonych do badania uczestników wzięło następnie udział w tygodniowym okresie leczenia w grupach równoległych z randomizacją, prowadzonym zgodnie z podwójnie ślepą próbą, z indywidualnie zoptymalizowaną dawką chlorowodorku metylofenidatu lub placebo. Pod koniec podwójnie zaślepionego okresu badania osoby oceniające i nauczyciele prowadzący zajęcia w laboratoryjnym środowisku klasy szkolnej oceniali uwagę i zachowanie uczestników w ciągu całego dnia, stosując skalę ocen Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn i Pelham (SKAMP). Do oceny głównych i najważniejszych drugorzędowych parametrów w ocenie skuteczności wykorzystano wynik w połączonej skali SKAMP mierzony 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 i 13 godzin po podaniu dawki w trakcie zajęć w laboratoryjnym środowisku klasy szkolnej na zakończenie podwójnie zaślepionego okresu leczenia. Głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności była średnia efektów leczenia we wszystkich punktach czasowych określonych powyżej w ciągu dnia zajęć lekcyjnych. Najważniejszymi drugorzędnymi parametrami w ocenie skuteczności były początek wystąpienia i czas trwania efektu klinicznego.
Ogółem oceniono 85 uczestników, których średni wiek (odchylenie standardowe, SD) wyniósł 9,6 (1,69) lat, zarówno chłopców, jak i dziewczęta, pochodzenia hiszpańskiego/latynoskiego lub innego niż hiszpańskie/latynoskie, 27,1% z nich miało typ ADHD z przewagą zaburzeń uwagi, a 72,9% typ mieszany ADHD, przy czym wszyscy mieli wynik ADHD-RS na poziomie ≥90 percentyla na początku badania. Ogółem 39 (43,3 %) uczestników przyjmowało wcześniej leki. Najczęściej stosowanymi wcześniej lekami były sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym (37,8 %). W odniesieniu do głównego punktu końcowego wykazano statystycznie istotną przewagę chlorowodorku metylofenidatu nad placebo. Chlorowodorek metylofenidatu wykazał także poprawę w porównaniu z placebo po 0,75, 2, 4 i 8 godzinach od podania dawki. Początek skuteczności chlorowodorku metylofenidatu ustalono na 2 godziny po podaniu dawki, a skuteczność utrzymywała się do 8 godzin. Wyniki podskali SKAMP były zgodne z wynikiem połączonej skali SKAMP. W poniższej tabeli

przedstawiono główne wyniki dotyczące głównych i najważniejszych drugorzędowych zmiennych skuteczności uzyskane w badaniu (Tabela 2).

Tabela 2. Wyniki dotyczące głównych i najważniejszych drugorzędowych zmiennych skuteczności

Punkty końcowe w ocenie skuteczności	**Placebo**	**Chlorowodorek metylofenidatu**	**Różnica w leczeniu**
Pierwszorzędowy punkt końcowy: Wyniki w połączonej skali SKAMP po podaniu dawki podczas wizyty 9			
Ogólna średnia punktów czasowych po podaniu dawki	43 19,1 (1,39)	42 12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), p < 0,001
N Średnia LS (SE)			
Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe:			
Wyniki w połączonej skali SKAMP po podaniu dawki podczas wizyty 9	18,3 (1,60)	10,2 (1,62)	-8,2 (2,28), p < 0,001
0.75 godzin po podaniu dawki	20,3 (1,60)	7,5 (1,62)	-12,8 (2,28), p <
2 godziny po podaniu dawki	19,9 (1,60)	7,6 (1,62)	0,001
4 godziny po podaniu dawki	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-12,3 (2,28), p <
8 godzin po podaniu dawki	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	0,001
10 godzin po podaniu dawki	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-7,8 (2,28), p < 0,001
12 godzin po podaniu dawki	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-3,4 (2,28), p = 0,133
13 godziny po podaniu dawki			-2,9 (2,28), p = 0,206
			-1,6 (2,28), p = 0,496
Wyniki PERMP po podaniu dawki podczas wizyty 9	43 103,5	42 128,0 (7,30)	
Średnia dla wszystkich punktów czasowych po podaniu dawki	(7,20)		24,5 (10,25), p = 0,017
N Średnia LS (SE)			

LS: najmniejsze kwadraty; PERMP: stała miara wydajności produktu; SE: błąd standardowy; SKAMP: skala oceny Swanson, Kotin, Agler, M-Flynn i Pelham.

Zarówno wyniki w skali ogólnego wrażenia klinicznego-nasilenia (CGI-S), jak i w skali ogólnego wrażenia klinicznego-poprawy (CGI-I) uległy poprawie w prowadzonym zgodnie z otwartą próbą okresie optymalizacji dawki. Pod koniec fazy prowadzonej zgodnie z otwartą próbą u wszystkich uczestników stwierdzono znaczną lub bardzo dużą poprawę w teście CGI-I. W okresie optymalizacji dawki prowadzonym zgodnie z otwartą próbą zaobserwowano także poprawę w skali oceny (rating scale, RS) ADHD, a większość pacjentów uznano za osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg skali oceny ADHD. Wszystkie kompleksowe skale oceny psychopatologicznej (Comprehensive Psychopathological Rating Scale, CPRS) wykazały obniżenie wyników pomiędzy wizytą początkową a 8. wizytą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Substancja czynna, chlorowodorek metylofenidatu, wchłania się szybko i prawie całkowicie z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. Ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia całkowita biodostępność wynosiła 22±8% dla enancjomeru d i 5±3% dla enancjomeru l. Maksymalne stężenie w osoczu ($_{Cmax}$) wynoszące około 11 ng/ml osiągane jest średnio po 1-2 godzinach od podania 0,30 mg/kg. Pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) i$_{Cmax}$są proporcjonalne do dawki.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg chlorowodorku metylofenidatu na czczo, metylofenidat w osoczu osiągnął maksymalne stężenie ($_{Cmax}$) po medianie czasu wynoszącej 5 godzin po podaniu dawki. Maksymalne stężenie C_{max} metylofenidatu i ekspozycja (obszar pod krzywą, AUC) wynosiły odpowiednio około 12 ng/ml i 112 ng×h/ml.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg po posiłku, chlorowodorek metylofenidatu wykazał wartości C_{max} i AUC wynoszące odpowiednio około 15 ng/ml i 133 ng×h/ml. Zarówno obszar pod krzywą (AUC), jak i C_{max} były proporcjonalne do dawki w zakresie dawek 20-40 mg po podaniu pojedynczej dawki tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu zdrowym osobom po posiłku.

Występują znaczne różnice między- i wewnątrzosobnicze w stężeniu leku w osoczu.

Wpływ jedzenia
Posiłek wysokotłuszczowy nie miał wpływu na czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia i zwiększał$_{Cmax}$ oraz ekspozycję ogólnoustrojową ($_{AUC0-\infty}$) metylofenidatu odpowiednio o około 20% i 4% po podaniu pojedynczej dawki 40 mg chlorowodorku metylofenidatu.

Dystrybucja

W krwi metylofenidat i jego metabolity są rozprowadzane między osoczem (57 %) a erytrocytami (43 %). Wiązanie metylofenidatu i jego metabolitów z białkami w osoczu jest niewielkie i wynosi 10-33 %. Objętość dystrybucji wynosi 2,65±1,11 l/kg dla d-metylofenidatu i 1,80±0,91 l/kg dla l-metylofenidatu.

Biotransformacja

Metylofenidat jest szybko i niemal całkowicie metabolizowany przez karboksyloesterazę CES1A1. Rozpada się głównie na kwas ritalinowy. Maksymalne stężenie kwasu ritalinowego w osoczu występuje po około 2 godzinach od podania dawki w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu i jest od 30 do 50 razy wyższe niż stężenie metylofenidatu. Okres półtrwania kwasu ritalinowego jest około dwukrotnie dłuższy niż metylofenidatu, a klirens ogólnoustrojowy wynosi 0,17 l/h/kg. Umożliwia to kumulację u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ kwas ritalinowy wykazuje niewielką lub nie wykazuje żadnej aktywności farmakodynamicznej, odgrywa on podrzędną rolę terapeutyczną. Wykrywa się jedynie niewielkie ilości metabolitów hydroksylowanych (np. hydroksy-metylofenidatu i kwasu hydroksyritalinowego).
Aktywność terapeutyczna wydaje się być ograniczona głównie do metylofenidatu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu chlorowodorku metylofenidatu, stężenia metylofenidatu w osoczu zmniejszają się jednofazowo. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg, średni okres półtrwania metylofenidatu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosił około 5 godzin u zdrowych ochotników. Tylko niewielkie ilości (< 1 %) niezmienionego metylofenidatu pojawiają się w moczu. Większość dawki jest wydalana z moczem w postaci kwasu ritalinowego (60-86%), prawdopodobnie niezależne od pH.

Wydaje się, że nie było żadnych różnic w farmakokinetyce metylofenidatu u dzieci z zaburzeniami hiperkinetycznymi/ADHD i u zdrowych osób dorosłych. Dane dotyczące eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wskazują, że wydalanie nerkowe niezmetabolizowanego metylofenidatu jest w niewielkim stopniu utrudnione w przypadku upośledzonej czynności nerek. Wydalanie głównego metabolitu kwasu ritalinowego przez nerki może być zmniejszone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Badania rakotwórczości u szczurów i myszy przeprowadzone w ciągu całego ich życia wykazały zwiększoną liczbę złośliwych guzów wątroby wyłącznie u myszy płci męskiej. Znaczenie tych wyników dla ludzi nie jest znane.

Metylofenidat nie wpływał na reprodukcję ani płodność po stosowaniu niskich wielokrotności dawki klinicznej.

Ciąża - rozwój zarodka/płodu

Metylofenidat nie jest uważany za teratogenny dla szczurów i królików. U szczurów obserwowano toksyczność dla płodów (tj. całkowitą utratę miotu) i toksyczność dla matek po dawkach toksycznych dla matek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu polistyrenosulfonian
Powidon (E 1201)
Triacetyna (E 1518)
Octan poliwinylu
Sodu laurylosiarczan
Mannitol (E 421)
Guma ksantanowa (E 415)
Krospowidon (E 1202)
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Guma guar (E 412)
Aspartam (E951)
Kwas cytrynowy
Aromat wiśniowy
Talk (E 553b)
Krzemionka koloidalna uwodniona
Stearynian magnezu
Alkohol poliwinylowy
Makrogol
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowania: 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu w butelce HDPE o pojemności 60 ml, zawierającej pojemnik z substancją pochłaniającą wilgoć o wadze 2 g, zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci (PP).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)
EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)
EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. PRODUCENT/PRODUCENCI ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. PRODUCENT/PRODUCENCI ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres producentów odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR)**

Wymagania dotyczące składania raportów PSUR dla tego produktu leczniczego określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD) podanym w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE oraz wszelkich późniejszych aktualizacjach publikowanych w europejskim portalu internetowym dotyczącym leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na wniosek Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ZBIORCZYM OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM I OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

PUDEŁKO TEKTUROWE / BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tuzulby 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
chlorowodorek metylofenidatu

2. ZAWARTOŚĆ O SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg chlorowodorku metylofenidatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam (E 951). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJE ALFABETEM BRAILLE'A

Tuzulby 20 mg *(tylko na zewnątrz opakowania)*

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ZBIORCZYM OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM I OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

PUDEŁKO TEKTUROWE / BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tuzulby 30 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
chlorowodorek metylofenidatu

2. ZAWARTOŚĆ O SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg chlorowodorku metylofenidatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam (E 951). Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Przed użyciem leku należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJE ALFABETEM BRAILLE'A

Tuzulby 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA ZBIORCZYM OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM I OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

PUDEŁKO EKTUROWE / BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tuzulby 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
chlorowodorek metylofenidatu

2. ZAWARTOŚĆ O SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg chlorowodorku metylofenidatu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam (E 951). Więcej informacji podano w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Przed użyciem leku należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.
Stosowanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJE ALFABETEM BRAILLE'A

Tuzulby 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacje dla użytkownika

Tuzulby 20 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
Tuzulby 30 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu
Tuzulby 40 mg tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu

chlorowodorek metylofenidatu

Należy uważnie zapoznać się z treścią całej ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym osobom. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

T
Spis treści ulotki
- Ostatni punkt jest specjalnym punktem przeznaczonym do przeczytania przez dziecko lub młodą osobę.

1. Co to jest lek Tuzulby i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tuzulby
3. Jak stosować lek Tuzulby
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tuzulby
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lekTuzulby i w jakim celu się go stosuje

Lek Tuzulby zawiera substancję czynną w postaci chlorowodorku metylofenidatu. Należy do grupy leków wpływających na aktywność mózgu.

Lek Tuzulby jest przeznaczony do leczenia dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat ze zdiagnozowanym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
Lek stosuje się w skojarzeniu z kompleksowymi programami leczenia (takimi jak terapia psychologiczna, edukacyjna i socjoterapia), w sytuacji gdy same takie programy nie wystarczają do kontrolowania objawów ADHD. Diagnoza powinna być postawiona zgodnie z kryteriami Podręcznika zaburzeń psychicznych i powinna opierać się na kompletnym wywiadzie i ocenie dziecka/ nastolatka. Leczenie lekiem Tuzulby nie jest wskazane u wszystkich dzieci z ADHD, a decyzję o zastosowaniu leku należy podejmować na podstawie nasilenia i utrzymywania się objawów, biorąc pod uwagę wiek dziecka/nastolatka.

Lek Tuzulby działa poprzez poprawę funkcjonowania określonych części mózgu. Chociaż nie do końca wiadomo, jak działa substancja czynna zawarta w leku Tuzulby, uważa się, że zwiększa ona poziom dopaminy, hormonu regulującego nastrój i uwagę. Dzieje się tak poprzez blokowanie białek w mózgu, które wchłaniają lub transportują dopaminę z powrotem do nerwów. Pomaga to poprawić skupienie uwagi i koncentrację oraz może ułatwić kontrolowanie impulsywnych zachowań.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tuzulby

Nie należy stosować leku Tuzulby, jeśli rodzic/opiekun lub dziecko
- ma uczulenie na metylofenidat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- ma nadczynność tarczycy (hipertyreozę) lub nieprawidłowo wysoką aktywność hormonów tarczycy we krwi (tyreotoksykozę)

- obecnie przyjmuje inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (lek na depresję) lub przyjmował(o) je w ciągu ostatnich 14 dni – patrz „Lek Tuzulby i inne leki”
- ma jaskrę (podwyższone ciśnienie w oku)
- ma guz chromochłonny (guz nadnerczy)
- ma bardzo wysokie ciśnienie krwi lub chorobę okluzyjną tętnic (zwężenie naczyń krwionośnych)
- ma problemy z sercem (np. zawał serca, poważne nieprawidłowe lub nieregularne bicie serca (arytmia) lub zaburzenia spowodowane kanałami kontrolującymi aktywność elektryczną (kanałopatie), ból i dyskomfort w klatce piersiowej (dławica piersiowa), niewydolność serca, choroba serca, uszkodzenie mięśnia sercowego) [kardiomiopatia])
- ma lub miał(o) choroby naczyń krwionośnych mózgu (np. udar, tętniak [obrzęk i osłabienie części naczyń krwionośnych], zwężenie lub niedrożność naczyń krwionośnych lub zapalenie naczyń krwionośnych [zapalenie naczyń])
- ma lub miał(o) zaburzenia psychiczne, takie jak:
    - ciężka depresja, myśli samobójcze
    - zaburzenia odżywiania, takie jak jadłowstręt psychiczny lub inne zaburzenia anorektyczne
    - psychoza (poważne zaburzenie psychiczne, w którym chory traci zdolność rozpoznawania rzeczywistości lub nawiązywania relacji z innymi), psychopatyczne lub pograniczne zaburzenie osobowości
    - ciężkie zaburzenia nastroju, mania
    - niedostatecznie kontrolowana bieżąca lub wcześniej zdiagnozowana ciężka i epizodyczna choroba afektywna dwubiegunowa.

Osoby, których dotyczy dowolny z powyższych przypadków nie powinny przyjmować metylofenidatu. W razie jakichkolwiek wątpliwości, przed przyjęciem metylofenidatu należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zażyciem leku Tuzulby należy skonsultować się z lekarzem w następujących przypadkach:
- Długotrwałe stosowanie u dzieci i młodzieży: ponowna ocena długotrwałej przydatności leku w celu oceny funkcjonowania pacjenta.
- Choroby układu krążenia: schorzenia wpływające na serce i krążenie krwi, w tym przypadki nagłej śmierci lub śmierci z niewyjaśnionych przyczyn w rodzinie lub ciężkie zaburzenia rytmu serca. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tuzulby lekarz przeprowadzi dokładną ocenę stanu zdrowia, obejmującą testy oraz przegląd historii medycznej pacjenta i jego rodziny, aby sprawdzić, czy nie występuje choroba serca lub ciężkie zaburzenia rytmu serca. Lekarz będzie regularnie sprawdzał ciśnienie krwi i tętno w trakcie leczenia, zwłaszcza podczas dostosowywania dawki, co najmniej raz na 6 miesięcy.
- Zgłaszano przypadki nagłych zgonów u dzieci przyjmujących leki stymulujące w zwykłych dawkach, zwłaszcza u dzieci z ciężkimi chorobami serca lub nieprawidłowościami strukturalnymi serca. Nie zaleca się stosowania leków stymulujących u dzieci i młodzieży ze stwierdzonymi ciężkimi chorobami serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko nagłej śmierci.
- Jeżeli w trakcie leczenia lekiem Tuzulby u pacjenta wystąpią objawy choroby serca, takie jak kołatanie serca, ból w klatce piersiowej podczas wysiłku, omdlenia lub duszność, należy natychmiast powiadomić lekarza.
- Zaburzenia mózgowo-naczyniowe; objawy neurologiczne należy ocenić po rozpoczęciu leczenia metylofenidatem.
- Zaburzenia psychiczne: należy je monitorować przy każdej zmianie dawkowania.
- Nasilenie objawów psychotycznych lub manii.
- Pojawienie się nowych objawów psychozy lub manii.
- Zachowanie agresywne lub wrogie.
- Tendencje samobójcze.
- Tiki.
- Lęk, pobudzenie lub napięcie.
- Postać choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Wpływ na rozwój.

- Napady padaczkowe.
- Nadużywanie, niewłaściwe stosowanie i stosowanie w niezarejestrowanych wskazaniach.
- Odstawienie leku.

Podczas leczenia u chłopców i nastolatków płci męskiej mogą wystąpić nieoczekiwane, przedłużone erekcje. Może to być bolesne i może się zdarzyć w każdej chwili. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli erekcja utrzymuje się dłużej niż 2 godziny, zwłaszcza jeżeli jest bolesna.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli dowolna z powyższych sytuacji ma zastosowanie. Wynika to z faktu, że metylofenidat może nasilać takie problemy. Lekarz będzie monitorował oddziaływanie leku na organizm.
Nieprawidłowe stosowanie leku Tzulby może powodować anormalne zachowania. Może to również oznaczać początek uzależniania się od leku. Należy poinformować lekarza o wcześniejszym nadużywaniu lub uzależnieniu od alkoholu, leków na receptę lub narkotyków.

Kontrole, które lekarz przeprowadzi przed rozpoczęciem przyjmowania metylofenidatu
Kontrole te mają na celu ustalenie, czy metylofenidat jest dla odpowiednim lekiem w danym przypadku. Lekarz omówi z pacjentem:
- inne przyjmowane obecnie leki
- czy w rodzinie występowały przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów
- inne problemy zdrowotne (np. choroby serca), które mogą występować u pacjenta lub w rodzinie
- samopoczucie, np. pobudzenie, obniżony nastrój, dziwne myśli obecnie lub w przeszłości
- czy w wywiadzie w rodzinie występowały tiki (trudne do opanowania, powtarzające się drgania dowolnych części ciała lub powtarzanie dźwięków i słów)
- jakiekolwiek zaburzenia psychiczne lub zachowania u pacjenta lub u innych członków rodziny. Lekarz omówi ryzyko wystąpienia wahań nastroju (od manii do depresji, tzw. choroby afektywnej dwubiegunowej). Sprawdzi historię zdrowia psychicznego i sprawdzi, czy w rodzinie nie było przypadków samobójstwa, choroby afektywnej dwubiegunowej lub depresji.

Ważne jest, aby podać jak najwięcej informacji. Pomoże to lekarzowi zadecydować, czy metylofenidat jest dla pacjenta odpowiednim lekiem w danym przypadku. Lekarz może zadecydować o konieczności przeprowadzenia innych badań medycznych przed rozpoczęciem przyjmowania leku.

Stosowanie u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku
Metylofenidat nie jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z ADHD.
Metylofenidatu nie należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku.
Bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały ustalone w tych grupach wiekowych.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat
Metylofenidatu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały ustalone w tych grupach wiekowych.

Lek Tuzulby a inne leki
Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Metylofenidat, stosowany w skojarzeniu z niektórymi lekami, może wpływać na skuteczność innych leków lub powodować działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków konieczna może być zmiana dawki leku lub jego całkowite odstawienie. Przed zażyciem metylofenidatu należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent przyjmuje:
- leki stosowane w leczeniu depresji
- leki stosowane w leczeniu ciężkiej choroby psychicznej (np. schizofrenii)
- leki stosowane w leczeniu padaczki
- leki stosowane w celu obniżenia lub podwyższenia ciśnienia krwi
- niektóre leki stosowane w leczeniu kaszlu i przeziębienia, które zawierają substancje mogące wpływać na ciśnienie krwi. Kupując dowolny z tych leków należy skonsultować się z farmaceutą.

- leki rozrzedzające krew, zapobiegające tworzeniu się zakrzepów krwi
- alkohol
- leki działające jako ośrodkowy agonista alfa-2 (np. klonidyna)

W razie jakichkolwiek wątpliwości, czy dowolny z przyjmowanych leków znajduje się na powyższej liście, przed zażyciem metylofenidatu należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Planowana operacja
W przypadku planowanej operacji należy poinformować o tym lekarza. W przypadku stosowania halogenowych anestetyków (rodzaj środków znieczulających), w dniu operacji nie należy przyjmować metylofenidatu. Jest to spowodowane tym, że podczas operacji istnieje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia krwi i tętna.

Testy na obecność narkotyków
Ten lek może dać pozytywny wynik testu na obecność narkotyków. Dotyczy to również testów stosowanych w sporcie.

Przyjmowanieleku Tuzulby z jedzeniem, piciem i alkoholem
Podczas przyjmowania tego leku nie należy spożywać alkoholu. Alkohol może nasilać działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią
Metylofenidatu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
Podczas stosowanialeku Tuzulby nie należy karmić piersią, chyba że tak zaleci lekarz.

- Jeśli kobieta karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania metylofenidatu mogą wystąpić zawroty głowy, trudności z koncentracją lub niewyraźne widzenie. W takiej sytuacji niebezpieczne mogą być takie czynności, jak prowadzenie pojazdów, obsługiwanie maszyn, jazda na rowerze, jazda konna czy wspinanie się na drzewa.

Ten lek zawiera aspartam
Każda tabletka do rozgryzania i żucia 20 mg zawiera 6,1 mg aspartamu (E 951).
Każda tabletka do rozgryzania i żucia 30 mg zawiera 9,15 mg aspartamu (E 951).
Każda tabletka do rozgryzania i żucia 40 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 12,2 mg aspartamu (E 951).
Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią, rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym fenyloalanina gromadzi się, ponieważ organizm nie może jej prawidłowo usunąć.

Ten lek zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy zasadniczo lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tuzulby

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Leczenie musi odbywać się pod nadzorem specjalisty zajmującego się zaburzeniami zachowania u dzieci.

- Lekarz zazwyczaj rozpoczyna leczenie od małej dawki (20 mg) i stopniowo ją zwiększa zgodnie z potrzebą. Maksymalna dawka dobowa wynosi 60 mg.

- W przypadku osób przyjmujących już metylofenidat o natychmiastowym uwalnianiu, lekarz może zamiast tego przepisać równoważną dawkę leku Tuzulby (metylofenidat o przedłużonym uwalnianiu).
- Lek Tuzulby należy przyjmować raz na dobę. Lek Tuzulby można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tuzulby to tabletka do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu. Oznacza to, że po zażyciu tabletki lek jest uwalniany w organizmie przez cały dzień.
- Tabletki należy żuć.
- Przyjmowanie metylofenidatu w trakcie posiłku może pomóc w zapobieganiu bólom brzucha, nudnościom i wymiotom.
- Tabletki do rozgryzania i żucia Tuzulby o mocy 20 mg i 30 mg mają naciętą linię podziału (podzielone na pół) i można je przecinać. Tuzulby 20 mg i 30 mg można podzielić na równe dawki.

Nie należy połykać opakowania z substancją pochłaniającą wilgoć znajdującego się w butelce.

Leczenie długotrwałe
W przypadku osób przyjmujących Tuzulby przez okres dłuższy niż rok, lekarz powinien przerwać leczenie na krótki czas, aby sprawdzić, czy lek nadal jest konieczny. Można to zaplanować na czas wakacji szkolnych. Poprawa obserwowana w trakcie stosowania leku może utrzymywać się po jego odstawieniu.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Tuzulby
Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Tuzulby może prowadzić do poważnych skutków ubocznych ze strony układu nerwowego. W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub wezwać karetkę. Należy poinformować o przyjętej dawce leku.

Objawy przedawkowania mogą obejmować: wymioty, uczucie pobudzenia, drżenie, zwiększoną liczbę niekontrolowanych ruchów, drgania mięśniowe, drgawki (po których może dojść do śpiączki), uczucie euforii, dezorientację, widzenie, czucie lub słyszenie rzeczy, które nie istnieją (omamy), nasilone pocenie się, zaczerwienienie twarzy, ból głowy, wysoką gorączkę, zmiany rytmu serca (wolny, szybki lub nieregularny), wysokie ciśnienie krwi, rozszerzone źrenice, suchość w nosie i jamie ustnej, kurcze mięśni, gorączkę, czerwonobrązowy mocz, co może świadczyć o nieprawidłowym rozpadzie mięśni (rabdomiolizie). W przypadku wystąpienia dowolnego z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie dawki leku Tuzulby
Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Po pominięciu dawki należy poczekać do czasu przyjęcia następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tuzulby
Nagłe przerwanie stosowania tego leku może spowodować nawrót objawów ADHD lub wystąpienie działań niepożądanych, np. depresji. Lekarz może zalecić stopniowe zmniejszanie dobowej dawki leku, zanim zostanie on całkowicie odstawiony. Przed przerwaniem stosowania leku Tuzulby należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Podobnie jak każdy inny lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie wystąpią one u każdego pacjenta. Lekarz omówi z pacjentem działania niepożądane.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. W przypadku wystąpienia dowolnego z wymienionych niżej działań niepożądanych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza:
Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- nierównomierne bicie serca (kołatanie serca, tachykardia, arytmia).
- zmiany lub wahania nastroju lub zmiany osobowości.

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób)
- myślenie lub chęć odebrania sobie życia (tendencje samobójcze).
- samobójstwo.
- odczuwanie lub słyszenie rzeczy, które nie istnieją, są to objawy psychozy.
- niekontrolowana mowa i ruchy ciała (zespół Tourette'a), ubóstwo emocjonalne.
- objawy alergii, takie jak wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, pokrzywka, świąd.

Rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób)
- uczucie niezwykłego pobudzenia, nadaktywności i braku zahamowań (mania).

Bardzo rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 000 osób)
- atak serca, zawał mięśnia sercowego.
- drgawki (napady padaczkowe, drgawki, padaczka).
- łuszczenie się skóry lub powstawanie fioletowoczerwonych plam, rumień wielopostaciowy.
- kurcze mięśni, których nie można kontrolować, wpływające na oczy, głowę, szyję, ciało i układ nerwowy - spowodowane chwilowym brakiem dopływu krwi do mózgu.
- porażenie lub problemy z poruszaniem się i wzrokiem, trudności z mówieniem; mogą to być objawy problemów z naczyniami krwionośnymi w mózgu.
- zmniejszenie liczby krwinek (czerwonych, białych i płytek krwi), co może zwiększać podatność na zakażenia, powodować łatwiejsze krwawienie i powstawanie siniaków oraz zmniejszyć liczbę białych krwinek.
- nagły wzrost temperatury ciała, bardzo wysokie ciśnienie krwi i silne drgawki (złośliwy zespół neuroleptyczny). Nie ma pewności, czy to działanie niepożądane jest wywoływane przez metylofenidat czy też przez inne leki przyjmowane w skojarzeniu z metylofenidatem.

Częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
- nawracające zaburzenia myślenia.
- niewyjaśnione omdlenia, ból w klatce piersiowej, duszność; mogą to być objawy choroby serca.
- niekontrolowane oddawanie moczu (nietrzymanie moczu).
- skurcz mięśni żuchwy utrudniający otwieranie ust (szczękościsk).
- jąkanie.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Inne działania niepożądane obejmują te wymienione niżej. Jeśli będą ciężkie, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę:
Bardzo często (częściej niż u 1 na 10 osób)
- zmniejszony apetyt
- ból głowy
- uczucie nerwowości.
- zaburzenia snu (bezsenność)
- nudności
- suchość w jamie ustnej.

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób)
- ból stawów (artralgia)
- wysoka temperatura (gorączka)
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- uczucie niezwykłej senności lub ospałości
- utrata apetytu (jadłowstręt)
- ataki paniki

- zmniejszony popęd seksualny
- ból zębów
- nadmierne zgrzytanie zębami (bruksizm).
- zapalenie nosogardła
- świąd, wysypka lub wypukła, czerwona, swędząca wysypka (pokrzywka)
- nadmierne pocenie się
- kaszel, ból gardła lub podrażnienie nosa i gardła, duszność lub ból w klatce piersiowej
- zmiany ciśnienia krwi (zwykle wysokie ciśnienie krwi, przyspieszone bicie serca (tachykardia), zimne dłonie i stopy.
- trzęsienie się lub drżenie, zawroty głowy, ruchy, których nie można kontrolować, niezwykła aktywność
- odczuwanie agresji, pobudzenia, lęku, depresji, drażliwości i nietypowe zachowania, problemy ze snem, zmęczenie
- ból brzucha, biegunka, nudności, niestrawność i wymioty.

Występują one zazwyczaj na początku leczenia i można je złagodzić, przyjmując lek w trakcie posiłku.

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób)
- zaparcia.
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.
- krew w moczu (krwiomocz).
- podwójne widzenie lub niewyraźne widzenie (diplopia).
- ból mięśni, drganie mięśni, napięcie mięśni.
- podwyższone wyniki testów wątrobowych (widoczne w badaniu krwi).
- złość, uczucie niepokoju lub płaczliwości, nadmierna świadomość otoczenia, napięcie.
- uspokojenie polekowe, zmniejszony apetyt.
- złuszczające zapalenie skóry.
- szmery w sercu.

Rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób)
- zmiany w popędzie seksualnym.
- uczucie zdezorientowania.
- rozszerzone źrenice, problemy ze wzrokiem.
- dławica piersiowa.
- obrzęk piersi u mężczyzn (ginekomastia).
- zaczerwienienie skóry, czerwona, wypukła wysypka skórna.

Bardzo rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 000 osób)
- zawał serca.
- nagły zgon.
- skurcze mięśni.
- małe, czerwone plamki na skórze.
- zapalenie lub niedrożność tętnic w mózgu.
- nieprawidłowa czynność wątroby, w tym niewydolność wątroby i śpiączka.
- zmiany w wynikach badań – w tym badań wątroby i krwi.
- próba samobójcza, nieprawidłowe myślenie, brak uczuć lub emocji, ciągłe powtarzanie czynności, obsesyjne myślenie o jednej rzeczy.
- uczucie drętwienia, mrowienia i zmiany koloru palców rąk i nóg (z białego na niebieski, a następnie na czerwony) pod wpływem zimna (tzw. objaw Raynauda).

Częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
- migrena.
- bardzo wysoka gorączka.
- wolne, szybkie lub dodatkowe uderzenia serca.
- silny atak padaczkowy (drgawki typu grand mal), migrena.
- wiara w rzeczy, które nie są prawdziwe, splątanie, urojenia.
- silny ból brzucha, często z towarzyszącym uczuciem nudności i wymiotów.

- problemy z naczyniami krwionośnymi mózgu (udar, zapalenie tętnicy mózgowej lub niedrożność naczyń mózgowych).
- zaburzenia erekcji, trwałe erekcje, które czasami są bolesne, lub częstsze erekcje.
- Zaburzenia komórek krwi (zwiększenie i zmniejszenie liczby komórek).
- nadmierne niekontrolowane mówienie.
- Pancytopenia.

Wpływ na rozwój
Stosowanie metylofenidatu przez okres dłuższy niż rok może powodować zahamowanie rozwoju u niektórych dzieci i młodzieży. Występuje to rzadziej niż u 1 na 10 dzieci.
- Może wystąpić zatrzymanie przyrostu masy ciała lub wzrostu.
- Lekarz będzie uważnie monitorował wzrost i masę ciała, a także sposób odżywiania.
- W przypadku osób, które nie będą rozwijały się w oczekiwany sposób, leczenie metylofenidatem może zostać na krótki czas przerwane.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V.* Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tuzulby

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym. Data ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tuzulby
- Substancją czynną leku jest chlorowodorek metylofenidatu.

Każda tabletka do rozgryzania i żucia 20 mg zawiera 20 mg chlorowodorku metylofenidatu.
Każda tabletka do rozgryzania i żucia 30 mg zawiera 30 mg chlorowodorku metylofenidatu.
Każda tabletka do rozgryzania i żucia 40 mg zawiera 40 mg chlorowodorku metylofenidatu.

- Inne substancje pomocnicze to sodu polistyrenosulfonian, powidon (E 1201), triacetyna (E 1518), octan poliwinylu, sodu laurylosiarczan, mannitol (E 421), guma ksantanowa (E 415), krospowidon (E 1202), celuloza mikrokrystaliczna (E 460), guma guar (E 412), aspartam (E 951), kwas cytrynowy, aromat wiśniowy, talk (E 553b), krzemionka koloidalna uwodniona, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, makrogol, polisorbat 80 (E 433).

Jak wygląda lek Tuzulby i co zawiera opakowanie
Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu Tuzulby 20 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki o wymiarach 6,8 x 14,7 mm, z wytłoczonym napisem „N2" „N2" po jednej stronie i przepołowione po drugiej stronie.
Tabletkę do rozgryzania i żucia można podzielić na równe dawki.

Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu Tuzulby 30 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki o wymiarach 7,7 x 16,8 mm, z wytłoczonym napisem „N3” „N3” po jednej stronie i przepołowione po drugiej stronie.
Tabletkę do rozgryzania i żucia można podzielić na równe dawki.

Tabletki do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu Tuzulby 40 mg są powlekane, nakrapiane, białawe, w kształcie kapsułki, o wymiarach 8,5 x 18,5 mm, z wytłoczonym napisem „NP14” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Tuzulby jest dostępny w butelce zawierającej 2 g pochłaniacza wilgoci, z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, zawierającej 30 tabletek do rozgryzania i żucia o przedłużonym uwalnianiu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania
Telefon: +34 93 602 24 21
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Producent
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despi – Barcelona
Hiszpania

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

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

België/Belgique/Belgien
Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

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

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

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

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 2173 1060 0

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

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

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

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

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

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

Latvija
Laboratorios Lesvi, S.L.
Telefon: +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.
Telefon: +48 783 423 453

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

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

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

Slovenská republika
Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +421 255 425 562

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje dotyczące leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
https://www.ema.europa.eu.