Concerta 27 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Retardtablette enthält 27 mg Methylphenidathydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält 4,94 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Graue Tablette in Kapselform mit einseitigem schwarzem Aufdruck „alza 27“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Concerta ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM Kriterien oder der ICD Richtlinien gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende Symptome charakterisiert sein kann: chronische kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.

Eine Behandlung mit Concerta ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.

Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Concerta sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfolgen.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome und Familienanamnese von plötzlichen Herzerkrankungen/ unerwartetem Tod und eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4) umfassen.

Laufende Überwachung

Das Wachstum, der psychische und der kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden. (siehe Abschnitt 4.4)

- Der Blutdruck und der Puls soll bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden;
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festgehalten werden;
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Störungen sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch zu erfassen.

Die Patienten sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Concerta überwacht werden.

Dosierung

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Concerta ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Für die Verschreibung einer Dosierung zwischen 18 mg und 36 mg Dosierungen ist eine 27 mg Dosierungsstärke verfügbar.

Weitere Stärken dieses Arzneimittels und anderer Arzneimittel, die Methylphenidat enthalten, können zur

Verfügung stehen.
Die Dosierung kann in Stufen von 18 mg angepasst werden. Im Allgemeinen kann eine Dosisanpassung in annähernd wöchentlichen Abständen vorgenommen werden.
Die Tageshöchstdosis von Concerta ist 54 mg.
Die Dosierung kann um jeweils 18 mg bis zu einer Maximaldosis von 54 mg/Tag, die einmal täglich morgens eingenommen wird, angepasst werden. Für jene, die eine Dosierung zwischen 18 mg und 36 mg verschreiben wollen, steht eine Dosisstärke von 27 mg zur Verfügung. Im Allgemeinen kann eine Dosisanpassung in annähernd wöchentlichen Abständen vorgenommen werden.
Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten: Klinische Erfahrung mit Concerta bei diesen Patienten ist limitiert (siehe Abschnitt 5.1). Concerta ist nicht unbedingt bei allen Kindern mit ADHS Syndrom angezeigt. Geringere Dosen einer kurzwirkenden Methylphenidat Formulierung könnten bei Patienten, die erstmalig mit Methylphenidat behandelt werden, als ausreichend betrachtet werden. Eine sorgfältige Dosisanpassung durch den verantwortlichen Arzt ist erforderlich, um die Gabe von unnötig hohen Dosen von Methylphenidat zu vermeiden. Für Patienten, die zur Zeit kein Methylphenidat oder aber andere Stimulanzien als Methylphenidat einnehmen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Concerta einmal täglich 18 mg.
Patienten, die bereits Methylphenidat erhalten: Für Patienten, die Methylphenidat zur Zeit dreimal täglich in einer Tagesdosierung von 15 bis 45 mg einnehmen, ist die empfohlene Dosis von Concerta in Tabelle 1 angegeben. Die Dosierungsempfehlungen orientieren sich an der Dosis der aktuellen Therapie und der klinischen Bewertung.
Tabelle 1: Empfohlene Umrechnung der Dosierung anderer Methylphenidathydrochlorid-Regime, wo verfügbar, auf Concerta

Bisherige tägliche Methylphenidathydrochlorid-Dosis	***Empfohlene Concerta Dosis***
5 mg Methylphenidat dreimal täglich	18 mg einmal täglich
10 mg Methylphenidat dreimal täglich	36 mg einmal täglich
15 mg Methylphenidat dreimal täglich	54 mg einmal täglich

Die Behandlung muss beendet werden, wenn die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht besser werden.
Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern- und Heranwachsenden
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Concerta sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Concerta über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Concerta mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.
Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation
Die Behandlung muss beendet werden, wenn die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht besser werden. Bei Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.
Erwachsene
Bei Jugendlichen, deren Symptome bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben und bei denen die Behandlung einen deutlichen Nutzen gezeigt hat, kann eine Weiterbehandlung ins Erwachsenenalter zweckmäßig sein. Ein Beginn einer Behandlung mit Concerta bei Erwachsenen ist jedoch nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Ältere Patienten
Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.
Kinder unter 6 Jahren
Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.
Art der Anwendung
Concerta muss als Ganzes mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt und darf nicht gekaut, geteilt oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).
Concerta kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Concerta wird einmal täglich morgens eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Methylphenidat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom

- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schwere affektive Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/ Borderline-Persönlichkeitsstörungen.
- Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-Kreislauferkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potentiell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Concerta ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Concerta sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d.h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (in Abschnitt 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhalten (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Concerta über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Concerta mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei Erwachsenen

Sicherheit und Wirksamkeit der Einleitung einer Behandlung bei Erwachsenen oder der routinemäßigen Weiterbehandlung über das Alter von 18 Jahren hinaus wurden nicht nachgewiesen. Falls ein Absetzen der Behandlung sobald ein Jugendlicher das Alter von 18 Jahren erreicht hat nicht erfolgreich war, kann eine Weiterbehandlung in das Erwachsenenalter erforderlich sein. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung dieser Erwachsenen soll regelmäßig überprüft und jährlich untersucht werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Herz- oder unerwarteten Tod oder maligne Arrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden. Wenn initiale Befunde auf eine solche Historie oder Erkrankung hinweisen, müssen diese Patienten weitergehende Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten. Patienten, bei denen unter der Therapie mit Methylphenidat Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend eine kardiale Untersuchung durch einen Spezialisten erhalten.

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kin-

dern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden, insbesondere wenn die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Erwachsenenalter weitergeführt wird. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte. Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Concerta kontraindiziert ist.
Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden.
Die Anwendung vom Methylphenidat ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauferkrankungen, wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

Bei Kindern, einige mit strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulanzien des Zentralnervensystems in normalen Dosierungen über plötzliche Todesfälle berichtet. Obwohl einige schwerwiegende Herzprobleme alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, werden Stimulanzien nicht empfohlen bei Kindern oder Jugendlichen mit bekannten strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die sie einer erhöhten Gefährdung für die sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnten.

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

Der Missbrauch von Stimulanzien des zentralen Nervensystems kann mit plötzlichem Tod und anderen schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen assoziiert sein.

Zerebrovaskuläre Störungen

Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskulären Bedingungen, unter denen die Methylphenidat-Anwendung kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Methylphenidat untersucht werden.
Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Methylphenidat-Behandlung neue neurologische Symptome entwickelt, die einer zerebralen Ischämie entsprechen. Zu diesen Symptomen können schwere Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen von Koordination, Sehen, Sprechen, Sprache oder Gedächtnis zählen.
Die Behandlung mit Methylphenidat ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.
Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Arztbesuch ist zu kontrollieren, ob sich psychiatrische Störungen entwickelt oder verschlechtert haben; eine Unterbrechung der Behandlung könnte angebracht sein.

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

Bei psychotischen Patienten kann die Verabreichung von Methylphenidat die Symptome von Verhaltens- und Denkstörungen verschlimmern.

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

Behandlungsbedingte psychotische Symptome (visuelle/ taktile/auditive Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie bei Kindern und Jugendlichen ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden. Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Methylphenidat gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat, sollten strikt auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären, wobei zu beachten ist, dass eine Auf- oder Abtitration angebracht sein kann. Eine Unterbrechung der Behandlung kann in Erwägung gezogen werden.

Suizidalität
Patienten, bei denen während der ADHS-Behandlung Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sollten sofort von ihrem Arzt beurteilt werden. Es sollte eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zu Grunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.
Tics
Methylphenidat wurden mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet. Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Kinder sollten vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen. Die Überwachung sollte bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung erfolgen.
Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit
Methylphenidat wird mit der Verschlimmerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht. Die klinische Bewertung von Angst- und Spannungszuständen oder Agitiertheit sollte der Anwendung von Methylphenidat vorausgehen und die Patienten sollten regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome hin untersucht werden.
Bipolare Störungen
Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehandelter Bibolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/-manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz 'Psychiatrische Erkrankungen' und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.
Wachstum
Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet.
Die Wirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Größe und das endgültige Gewicht sind zur Zeit unbekannt und werden untersucht.
Das Wachstum sollte während einer Methylphenidat-Therapie überwacht werden. Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten entsprechend dem Alter des Kindes überwacht und mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergröße bzw. Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.
Krampfanfälle
Methylphenidat darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Methylphenidat kann die Krampfschwelle senken, sowohl bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese als auch bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und in seltenen Fällen auch bei Patienten, die weder Krampfanfälle noch EEG-Auffälligkeiten in der Anamnese haben. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Methylphenidat abgesetzt werden.
Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung
Patienten sollten sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch von Methylphenidat überwacht werden.
Wegen des Potentials von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung sollte Methylphenidat bei Patienten mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden.
Chronischer Missbrauch von Methylphenidat kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit abnormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Abusus kann es zu offenen psychotischen Episoden kommen.
Bei der Entscheidung über eine ADHS-Behandlung ist das Patientenalter, das Bestehen von Risikofaktoren für Suchtstörungen (wie z.B. gleichzeitige oppositionelle oder Verhaltens- und bipolare Störungen), früherer oder bestehender Missbrauch zu berücksichtigen. Vorsicht ist geboten bei emotional instabilen Patienten, wie z.B. früheren Drogen- oder Alkoholabhängigen, da diese Patienten die Dosis eigenständig erhöhen könnten.
Bei einigen Patienten mit einem hohen Missbrauchsrisiko sind möglicherweise Methylphenidat oder andere Stimulanzien nicht geeignet, und eine Therapie ohne Stimulanzien sollte erwogen werden.

Absetzen
Eine sorgfältige Überwachung ist beim Absetzen des Arzneimittels erforderlich, da es dabei zur Demaskierung sowohl von Depressionen als auch von chronischer Überaktivität kommen kann. Einige Patienten benötigen möglicherweise Nachuntersuchungen über einen längeren Zeitraum.
Während des Absetzens nach missbräuchlicher Anwendung ist eine sorgfältige Überwachung notwendig, da es zu schweren Depressionen kommen kann.
Müdigkeit
Methylphenidat sollte nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungszuständen angewendet werden.
Sonstige Bestandteile: Galactose-Intoleranz
Dieses Arzneimittel enthält Laktose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Concerta nicht einnehmen.
Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform
Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt wird.
Drogenscreening
Dieses methylphenidathaltige Arzneimittel kann zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.
Nieren- oder Leberinsuffizienz
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.
Hämatologische Effekte
Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Methylphenidat ist nicht vollständig bekannt. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken.
Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion
Da die Concerta Tablette nicht verformbar ist und ihre Form sich auch im Gastrointestinaltrakt (GI) nicht nennenswert anpasst, sollte sie normalerweise nicht verabreicht werden bei Patienten mit vorbestehenden schweren GI-Verengungen (pathologisch oder künstlich) oder bei Patienten mit Dysphagie oder bei Patienten, die deutliche Schwierigkeiten mit Tabletten-Schlucken haben. Es wurden seltene Berichte von Patienten mit obstruktiven Symptomen bei bekannten Verengungen in Verbindung mit der Einnahme von nichtdeformierbaren Arzneimitteln mit verzögerter Freisetzung bekannt.
Wegen der verzögerten Wirkstoff-Freisetzung der Concerta Tablette sollte diese nur bei Patienten angewendet werden, die die Tablette als Ganzes schlucken können. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Concerta ungeteilt mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt werden muss. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut, geteilt oder zerkleinert werden. Der Wirkstoff ist in einer nichtabsorbierbaren Hülle enthalten, entwickelt für eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes.
Die Tablettenhülle wird vom Körper ausgeschieden; Patienten sollten nicht beunruhigt sein, wenn sie in ihrem Stuhl etwas Tablettenähnliches erkennen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Es ist nicht bekannt, wie Methylphenidat die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln, besonders bei solchen mit enger therapeutischer Breite angewendet wird.
Methylphenidat wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß von Cytochrom P450 abgebaut. Induktoren oder Hemmer des Cytochroms P450 haben voraussichtlich keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat. Umgekehrt hemmen die d- und l-Enantiomere von Methylphenidat das Cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.
Es liegen jedoch Berichte mit Hinweisen vor, dass Methylphenidat den Metabolismus von Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren) hemmen kann. Bei Beginn oder Absetzen einer Methylphenidat-Therapie kann es erforderlich werden, die Dosis dieser Mittel, die bereits genommen werden, anzupassen und die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma zu bestimmen (bzw. bei Cumarin die Koagulationszeiten).
Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Blutdrucksenkende Mittel
Methylphenidat kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.
Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen
Vorsicht ist geboten, wenn mit Methylphenidat behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (s.a. die Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).
Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder

in den vorhergehenden 2 Wochen) mit nicht-selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung mit Alkohol

Alkohol kann die ZNS-Nebenwirkungen von psychoaktiven Arzneimitteln einschließlich Methylphenidat verstärken. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Anwendung mit halogenierten Narkotika

Während einer Operation besteht das Risiko einer plötzlichen Erhöhung des Blutdrucks. Wenn eine Operation geplant ist, sollte Methylphenidat nicht am Tag der Operation angewendet werden.

Anwendung mit zentral wirksamen alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin)

Die langfristige Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

Bei der Anwendung von Methylphenidat zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen einschließlich antipsychotisch wirksamen ist Vorsicht geboten.

Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Methylphenidat gehört, kann die Substanz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn sie gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegt eine begrenzte Anzahl von Daten für die Verwendung von Methylphenidat bei Schwangeren vor.

Es liegen Spontanberichte von kardiorespiratorischer Toxizität bei Neugeborenen vor, insbesondere wurde von fetaler Tachykardie und Atemnot berichtet.

Tierexperimentelle Studien haben nur bei mütterlicherseits toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Methylphenidat wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen, es sei denn, es ist klinisch entschieden, dass eine Verschiebung der Behandlung ein größeres Risiko für die Schwangerschaft bedeutet.

Stillzeit

Methylphenidat wurde in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Methylphenidat behandelt wurden.

Es ist ein Fall eines Säuglings bekannt, der eine unspezifische Gewichtsabnahme während des Anwendungszeitraums entwickelte, sich nach Absetzen der Methylphenidat-Behandlung durch die Mutter aber erholte und wieder zunahm. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Methylphenidat-Behandlung unterbrochen oder abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

In nicht-klinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. Es kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten vor diesen möglichen Effekten gewarnt werden und beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im Zusammenhang mit Concerta als auch mit anderen Methylphenidathydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Concerta und anderen methylphenidathaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet.

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen					
Häufigkeit					
Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	Nasopharyngitis, Infektion der obe-				

	ren Atemwege#, Sinusitis#				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
				Anämie†, Leukopenie†, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura	Pancytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
		Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash, und Hautausschläge			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*					
	Anorexie, Appetitverlust†, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei Kindern*				
Psychiatrische Erkrankungen*					
Schlaflosigkeit, Nervosität	Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*†, Depression*, Reizbarkeit, Abnormes Verhalten, Stimmungsschwankungen, Tics*, anfängliche Schlaflosigkeit#, depressive Stimmung#, verringerte Libido#, Anspannung#, Bruxismus#, Panikattacke#	Psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzination*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Ruhelosigkeit†, Weinerlichkeit oder Verschlechterung bestehender Tics des Tourette-Syndrom*, Logorrhö, Hypervigilanz, Schlafstörungen	Manie*†, Desorientiertheit, Libidostörungen, Verwirrtheitszustand†	Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*†, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie†, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren	Wahnvorstellungen*†, Denkstörungen*, Abhängigkeit. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnellfreisetzenden Formulierungen
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Parästhesie#, Spannungskopfschmerz#	Sedierung, Tremor†, Lethargie		Konvulsion, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden	Zerebrovaskuläre Erkrankungen*† (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfall*, Mig-

				nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist).	räne†
Augenerkrankungen					
	Akkomodationsstörung#	verschwommenes Sehen†, Trockenes Auge#	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkomodation, Sehbeeinträchtigung, Diplopie		Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
	Vertigo#				
Herzerkrankungen*					
	Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen	Brustschmerzen	Angina pectoris	Herzstillstand, Myokardinfarkt	supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen†, Extrasystolen†
Gefäßerkrankungen*					
	Hypertonie	Hitzewallung#		Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte†, Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Husten, oropharyngeale Schmerzen	Dyspnoe†			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, abdominelle Beschwerden, Erbrechen, Nausea†, Mundtrockenheit†, Dyspepsie	Obstipation†			
Leber- und Gallenerkrankungen					
	Erhöhte Alaninaminotransferase#	Erhöhte Leberenzymwerte		Abnormale Leberfunktion einschließlich akutes Leberversagen und Leberkoma, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut , erhöhtes Bilirubin im Blut†	
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes					
	Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Er-	Hyperhidrose†, fleckiger Ausschlag, Erythem	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem	

		krankungen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Arthralgie, Muskelanspannung#, Muskelkrampf#	Myalgie† , Muskelzuckungen		Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Niere und Harnwege					
		Hämaturie, Pollakisurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
	Erektile Dysfunktion#		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*, Müdigkeit†, Reizbarkeit#, sich aufgeregt fühlen#, Asthenie#, Durst#	Brustschmerzen		Plötzlicher Herztod*	Brustbeschwerden†, Hyperpyrexie
Untersuchungen					
	Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust*	Herzgeräusche*,		Reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch	

* siehe Abschnitt 4.4

\# Die Häufigkeit leitet sich aus klinischen Studien mit Erwachsenen und nicht von Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen ab, kann aber auch für Kinder und Jugendliche relevant sein.

† Die Frequenz leitet sich aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen ab und wurde in einer höheren Frequenz berichtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem* anzuzeigen.

* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzende Anteil von Methylpenidat aus Formulierungen mit verlängerter Wirkdauer berücksichtigt werden.

Anzeichen und Symptome

Eine akute Überdosierung kann, hauptsächlich durch eine Überstimulation des zentralen und sympathischen Nervensystems bedingt, zu Erbrechen, Erregung, Tremor, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Konvulsionen (auf die ein Koma folgen kann), Euphorie, Verwirrung, Halluzinationen, Delirium, Schwitzen, Flush, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Herzklopfen, kardialer Arrhythmie, Hypertonie, Mydriasis und Trockenheit der Schleimhäute führen.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosierung. Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzung und vor äußeren Stimuli geschützt werden, die die bereits vorhandene Überstimulation noch verschlimmern könnten. Die Wirksamkeit von Aktivkohle ist nicht bewiesen.

Eine intensivmedizinische Versorgung muss gewährleistet sein, um Kreislauf und Atmung aufrecht zu erhalten; bei Hyperpyrexie kann eine äußerliche Kühlung erforderlich sein.

Die Wirksamkeit einer Peritoneal-Dialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Überdosierung von

Concerta ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06BA04

Wirkmechanismus

Methylphenidathydrochlorid ist ein leichtes ZNS-Stimulans. Der Wirkmechanismus bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist nicht bekannt. Methylphenidat wird als Hemmer der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in das präsynaptische Neuron angesehen und erhöht die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum. Methylphenidat ist ein Racemat des D- und L-Isomers. Das D-Isomer ist pharmakologisch wirksamer als das L-Isomer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In den Zulassungsstudien wurde Concerta bei 321 Patienten, die bereits mit nicht retardierten (IR) Zubereitungen von Methylphenidat stabilisiert waren und bei 95 Patienten die vorab nicht mit IR Zubereitungen von Methylphenidat behandelt wurden, bewertet.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Wirkung von Concerta bis 12 Stunden anhielt, wenn es morgens einmal täglich eingenommen wurde.

Achthundertneunundneunzig (899) Erwachsene mit ADHS im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in drei doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien über einen Zeitraum von 5 bis 13 Wochen untersucht. Eine kurzfristige Wirksamkeit wurde für Concerta in einem Dosisbereich von 18 bis 72 mg/Tag nachgewiesen, jedoch hat sich diese nicht durchgehend über 5 Wochen hinaus gezeigt. In einer Studie, in der ein Ansprechen als eine mindestens 30%igen Reduzierung vom Ausgangswert zum total score der CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) ADHS-Symptome in Woche 5 (Endpunkt) definiert wurde und analysiert unter der Annahme, dass Probanden mit fehlenden Daten bei ihrem letzten Besuch non-Responder waren, sprach ein signifikant höherer Anteil an Patienten auf die Behandlung mit Concerta bei Dosierungen von 18 , 36 oder 72 mg/Tag an im Vergleich zu Plazebo. In den zwei anderen Studien, analysiert unter der Annahme, dass Probanden mit fehlenden Daten bei ihrem letzten Besuch non-Responder waren, zeigten sich zahlenmäßig Vorteile für Concerta im Vergleich zu Plazebo; aber ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil an Patienten, die die vordefinierten Ansprechkriterien erfüllten, konnte zwischen Concerta und Plazebo nicht gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Methylphenidat wird gut resorbiert. Nach oraler Verabreichung an Erwachsene löst sich der Überzug der Tablette, so dass nach etwa 1 bis 2 Stunden eine erste maximale Konzentrationsspitze des Wirkstoffs erreicht wird. In den darauffolgenden Stunden wird das Methylphenidat aus den beiden inneren Kompartimenten schrittweise freigesetzt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach etwa 6 bis 8 Stunden erreicht. Danach sinken die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat schrittweise ab. Bei einmal täglicher Einnahme minimiert Concerta im Vergleich zu dreimal täglicher Einnahme von nicht retardiertem Methylphenidat die Schwankungen zwischen den maximalen und minimalen Konzentrationen. Der resorbierte Anteil von Methylphenidat bei einmal täglicher Anwendung ist vergleichbar zu dem konventioneller nicht retardierter Formulierungen.

Nach der Gabe von Concerta 18 mg einmal täglich an 36 Erwachsene wurden die folgenden Mittelwerte für die pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{max} 3,7 $\pm$ 1,0 (ng/ml), T_{max} 6,8 $\pm$ 1,8 (h), AUC_{inf} 41,8 $\pm$ 13,9 (ng.h/ml) und $t_{1/2}$ 3,5 $\pm$ 0,4 (h).

Nach einmal täglicher und nach wiederholter Gabe von Concerta wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik und somit keine signifikante Wirkstoff-Akkumulation festgestellt. Nach wiederholter einmal täglicher Dosierung waren die AUC und $t_{1/2}$ ähnlich wie nach der ersten Dosis Concerta 18 mg.

Nach Einzelgaben von 18 mg, 36 mg und 54 mg Concerta pro Tag verhielten sich C_{max} und die $AUC_{(0\text{-}inf)}$ von D-Methylphenidat bei Erwachsenen proportional zur Dosis.

Verteilung: Nach oraler Gabe sinken die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat bei Erwachsenen biexponenziell. Die Halbwertszeit von Methylphenidat betrug bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von Concerta ungefähr 3,5 h. Die Rate der Proteinbindung von Methylphenidat und seiner Metaboliten ist ungefähr 15%. Das apparente Verteilungsvolumen von Methylphenidat beträgt ungefähr 13 Liter/kg.

Biotransformation: Bei Menschen wird Methylphenidat hauptsächlich über Esterspaltung zu α-Phenylpiperidin-2-essigsäure (PPA, ungefähr 50facher Spiegel unveränderter Substanz), die nur geringe oder keine pharmakologische Aktivität besitzt, metabolisiert. Bei Erwachsenen ist die Metabolisierung von einmal täglich angewendetem Concerta zu α-Phenylpiperidin-2-essigsäure ähnlich im Vergleich zu der Metabolisierung von Methylphenidat, das dreimal täglich eingenommen wird. Die Metabolisierung von Concerta nach einmaliger und wiederholter Gabe ist vergleichbar.

Elimination: Nach Verabreichung von Concerta an Erwachsene betrug die Eliminationshalbwertszeit von Methylphenidat ungefähr 3,5 Stunden. Nach oraler Verabreichung wurden 90% der Dosis über den Urin und 1 – 3% innerhalb von 48 bis 96 Stunden über die Faeces als Metaboliten ausgeschieden. Geringe Mengen un-

verändertes Methylphenidat wurden im Urin wiedergefunden (weniger als 1%). Der Hauptmetabolit ist α-Phenylpiperidin-2-Essigsäure (60 bis 90%).
Nach Gabe von radiomarkiertem Methylphenidat wurde beim Menschen ungefähr 90% der Radioaktivität im Urin gefunden. α-Phenylpiperidin-2-essigsäure war mit einem Anteil von ungefähr 80 % der Dosis der Hauptmetabolit im Urin.
Einfluss von Nahrung: Es zeigten sich bei den Patienten keine Veränderungen in der Pharmakokinetik oder den pharmakodynamischen Wirkungen von Concerta bei einer Verabreichung nach einem fettreichen Frühstück oder auf leeren Magen.
Spezielle Bevölkerungsgruppen
Geschlecht: Bei gesunden Erwachsenen betrug die mittlere $AUC_{(0\text{-}inf)}$ nach Dosiseinstellung 36,7 ng.h/ml bei Männern und 37,1 ng.h/ml bei Frauen. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine Unterschiede festgestellt.
Rasse: Bei gesunden Erwachsenen, die Concerta erhielten, war die $AUC_{(0\text{-}inf)}$ über die ethnischen Gruppen einheitlich, wobei die Probandenzahl möglicherweise nicht ausreichend war, um ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik aufzudecken.
Alter: Bei Kindern unter 6 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Concerta nicht untersucht. Bei Kindern zwischen 7 und 12 Jahren wurden folgende pharmakokinetische Parameter von Concerta nach Gabe von 18, 36 und 54 mg ermittelt (Mittelwert ± SD): C_{max} 6,0 ± 1,3, 11,3 ± 2,6 und 15,0 ± 3,8 ng/ml, bzw. T_{max} 9,4 ± 0,02, 8,1 ± 1,1, 9,1 ± 2,5 h, und $AUC_{(0\text{-}11.5)}$ 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng.h/ml.
Niereninsuffizienz: Über die Anwendung von Concerta bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Nach oraler Gabe von radiomarkiertem Methylphenidat beim Menschen trat eine extensive Metabolisierung ein, wobei ungefähr 80% der Radioaktivität in Form von α-Phenylpiperidin-2-essigsäure in den Urin ausgeschieden wurden. Da die renale Clearance keinen bedeutenden Ausscheidungsweg von Methylphenidat darstellt, kann man erwarten, dass Niereninsuffizienz nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Concerta hat.
Leberinsuffizienz: Über die Anwendung von Concerta bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zu Karzinogenität
In Lebenszeitstudien zur Karzinogenität mit Ratten und Mäusen wurde nur bei männlichen Mäusen eine vermehrte Anzahl von malignen Lebertumoren festgestellt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.
Methylphenidat beeinflusste nicht die Reproduktionsleistung oder die Fertilität wenn in gering mehrfach erhöhter Menge der klinische Dosis verabreicht.
Schwangerschaft-Embryonale/Fötale Entwicklung
Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten und Kaninchen eingestuft. Bei Ratten mit mütterlicherseits toxischen Dosen wurde fötale Toxizität (z.B. totaler Wurfverlust) und Mütter-Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (E321),
Celluloseacetat, Hypromellose (E464),
Konzentrierte Phosphorsäure,
Poloxamer 188,
Polyethylenoxid 200K und 7000K,
Povidon K29-32,
Natriumchlorid,
Stearinsäure,
Bernsteinsäure,
Eisenoxid schwarz (E172),
Eisenoxid rot (E172),
Eisenoxid gelb (E172).
Film-Überzug:
Eisenoxid schwarz (E172),
Hypromellose (E464),
Lactose-Monohydrat,
Titandioxid (E171),
Triacetin.
Klar-Überzug:
Carnaubawachs,
Hypromellose (E464),
Macrogol 400.

Drucktinte:
Eisenoxid schwarz (E172),
Hypromellose (E464),
Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Die Flasche fest verschlossen halten um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss und einem oder zwei beigefügten Silikagel-Trockenmittel-Säckchen.
28 oder 30 Retardtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Janssen-Cilag Pharma GmbH
1020 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–27727

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
18. September 2008 / 18. Februar 2012

10. Stand der Information
April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.