Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma 54 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 54 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 46,7 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 36,9 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Rötliche bis rote, längliche, bikonvexe, 13,3 x 6,4 mm große Retardtablette mit Bruchkerben auf beiden Seiten. Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen 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 ist anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder der ICD-Richtlinien zu stellen 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 und 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 Methylphenidathydrochlorid 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 Stimulans zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidathydrochlorid muss 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 muss 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 Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

Laufende Überwachung

Das Wachstum, der psychische und der kardiovaskuläre Status sind kontinuierlich zu überwachen. (siehe Abschnitt 4.4)

- Blutdruck und Puls sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer Perzentilgrafik zu dokumentieren;
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sind mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festzuhalten;
- 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 sind hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Methylphenidathydrochlorid zu überwachen.

Dosierung

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidathydrochlorid ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration ist mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen. Eine 27 mg Dosierungsstärke steht für eine

Verschreibung zwischen den Dosierungsstärken 18 mg und 36 mg zur Verfügung.
Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht umzusetzen sind, stehen andere Stärken oder Arzneimittel zur Verfügung.
Die Dosierung kann um jeweils 18 mg angepasst werden. Im Allgemeinen wird eine Dosisanpassung in wöchentlichen Abständen vorgenommen.
Die Tageshöchstdosis von Methylphenidathydrochlorid ist 54 mg.

Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten:

Klinische Erfahrungen mit Methylphenidat sind bei diesen Patienten begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Methylphenidat muss nicht bei allen Kindern mit ADHS-Syndrom indiziert sein. Zur Behandlung von Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten, könnten niedrigere Dosen einer kurz wirksamen Methylphenidat-Formulierung als ausreichend erachtet werden. Eine sorgfältige Dosistitration durch den behandelnden Arzt ist notwendig, um unnötig hohe Dosen von Methylphenidat zu vermeiden. Für Patienten, die zurzeit kein Methylphenidat oder die andere Stimulanzien als Methylphenidat einnehmen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidathydrochlorid einmal täglich 18 mg.

Patienten, die zurzeit Methylphenidat erhalten:

Für Patienten, die Methylphenidat zurzeit dreimal täglich in einer Tagesdosis von 15 bis 45 mg einnehmen, ist die empfohlene Dosis von Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma in Tabelle 1 angegeben. Die Dosierungsempfehlungen orientieren sich an der aktuellen Dosierung und der klinischen Einschätzung.

Tabelle 1: Empfohlene Umrechnung der Dosierung anderer Methylphenidathydrochlorid- Regime auf Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma

Bisherige tägliche Methylphenidathydrochlorid-Dosis	***Empfohlene Methylphenidathydrochlorid-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

Wenn nach einer angemessenen Dosiseinstellung über einen Zeitraum von einem Monat keine Verbesserung beobachtet wird, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und darf nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen 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, Methylphenidat 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 Arzneimittel abgesetzt werden.

Erwachsene

Bei Jugendlichen, deren Symptome bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben und bei denen die Behandlung einen deutlichen Nutzen gezeigt hat, kann es angebracht sein, die Therapie im Erwachsenenalter fortzuführen. Eine Therapieinitiierung mit Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma ist bei Erwachsenen jedoch nicht angezeigt (siehe Abschnitte 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

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.
Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma muss mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden, und darf nicht zerkleinert oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 4.4).
Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).
Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma wird einmal täglich morgens eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandtei-

le.
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (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, schweren affektiven 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, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Methylphenidat 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 Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat 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 kontinuierlich entsprechend den Richtlinien (in Abschnitten 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 Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Intervalle einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat 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 dauerhaft abgesetzt wird.

Anwendung bei Erwachsenen

Sicherheit und Wirksamkeit der Therapieinitiierung bei Erwachsenen oder der routinemäßigen Weiterbehandlung über das Alter von 18 Jahren hinaus wurden nicht nachgewiesen. Sollte ein Absetzen der Behandlung bei Jugendlichen, die das Alter von 18 Jahren erreicht haben, keinen Erfolg zeigen, 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 sollte nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Methylphenidat sollte 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 Anamnese 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 Untersuchung durch einen Herzspezialisten 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 Kindern 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 in das Erwachsenenalter fortgeführt 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 Methylphenidat kontraindiziert ist.
Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in einer Perzentilgrafik dokumentiert werden.
Die Anwendung vom Methylphenidat ist bei bestimmten vorbestehenden Herz- Kreislauferkrankungen kontraindiziert, 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 Erkrankungen

Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskuläre Erkrankungen, 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 wenige 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 bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese nicht kontraindiziert.

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 potentielle Risiko für den Patienten überwiegt.
Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch ist zu kontrollieren, ob sich psychiatrische Erkrankungen 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 in der Krankengeschichte 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 oder Feindseligkeit 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 Bipolar-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 zurzeit 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.

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.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma Retardtabletten mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden muss. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Anti-Doping-Warnung:

Sportler sollten sich darüber im Klaren sein, dass die Einnahme dieses Arzneimittels zu positiven Ergebnissen bei Dopingkontrollen führen kann.

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Methylphenidathydrochlorid Develco Pharma nicht einnehmen.

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 Arzneimittel, 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 nichtselektiven, 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 am Tag der Operation nicht angewendet werden.
Anwendung mit zentral wirksamen alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin)
Die Sicherheit der Langzeitanwendung 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 trizyklischer 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 maternal 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
Methylphenidat hatte in präklinischen Studien keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsstörungen, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. Es kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind vor diesen möglichen Effekten zu warnen und anzuhalten beim Auftreten dieser Effekte potentiell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu 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 Methylphenidat als auch mit anderen Methylphenidathydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Methylphenidat und anderen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
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).

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege#, Sinusitis#				

Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems					Anämie†, Leukopenie†, Thrombo-zytopenie, thrombozyto-penische Purpura	Panzytopenie
Erkrankungen des Immun-systems			Überempfind-lichkeitsreak-tionen wie angioneuro-tisches Ödem, ana-phylaktische Reaktionen, Ohrenschwel-lungen, bullö-se Erkran-kungen, exfo-liative Erkran-kungen, Urtikaria, Pruritus, Rash und Hautaus-schläge			
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen*		Anorexie, Appetitverlust †, Verminde-rung der Ge-wichtszu-nahme und des Längen-wachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*				
Psychiatrische Erkrankungen*	Schlaflosig-keit, Nervosi-tät	Anorexie, Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlich-keit*†, De-pression*#, Reizbarkeit, abnormales Verhalten, Stimmungs-schwankun-gen, Tics*, Einschlaf-störungen#, Depressive Stimmung, verringerte Libido#, An-spannung#, Bruxismus#, Panikattacke#	Psychotische Erkrankun-gen*, audi-tive, visuelle und taktile Halluzina-tion*, Ärger, Suizidgedan-ken*, Ver-stimmung, Ruhelosig-keit†, Weiner-lichkeit, Ver-schlechterung bestehender Tics oder ei-nes Tourette Syndroms*, Logorrhö, Hypervi-gilanz, Schlafstörun-gen	Manie*†, Desorientierte Libidostö-rung, Ver-wirrtheitszu-stand†	Suizidversuch (einschließ-lich vollende-ter Suizid)*†, transiente depressive Stimmung*, abnormales Denken, Apa-thie†, repetiti-ve Verhal-tensweisen, übermäßiges Fokussieren	Wahnvorstellun-gen*†, Denkstö-rungen*, Abhän-gigkeit. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häu-figer mit schnell-freisetzenden Formulierungen
Erkrankungen des Nerven-	Kopfschmer-zen	Schwindel-gefühl, Dys-	Sedierung, Tremor†, Le-		Konvulsion, choreoatheto-	Zerebrovaskulär e Erkrankungen*†

systems		kinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Parästhesie#, Spannungskopfschmerzen#	thargie#		tische Bewegungen, reversible ischämisch-neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend	(einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle*, Migräne
					dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist).	
Augenerkrankungen		Akkommodationsstörungen#	Verschwommenes Sehen†, trockenes Auge#	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, 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 Arteritis 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, Nausea†, abdominelle Beschwer-	Obstipation†			

		den, Erbrechen, Mundtrockenheit†, Dyspepsie#				
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte		Abnormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria	Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen	Hyperhidrose†, fleckiger Ausschlag; Erythem	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelspannung#, Muskelkrämpfe#	Myalgie†, Muskelzuckungen		Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie, Pollakisurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion#		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Wachtumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*, Müdigkeit†, Reizbarkeit#, sich aufgeregt fühlen#, Asthenie#, Durst#	Brustschmerzen		Plötzlicher Herztod*	Brustbeschwerden†, Hyperpyrexie
Untersuchungen		Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicher-weise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust*, erhöhte Alaninaminotransferase#	Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzymwerte		Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut†, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch	

* Siehe Abschnitt 4.4

Die Häufigkeit leitet sich aus Klinischen Studien mit Erwachsenen und nicht aus Daten Klinischer 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 der Methylphenidat-Formulierung 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. Wenn die Anzeichen und Symptome nicht zu schwer sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Vor Durchführung der Magenspülung müssen Agitiertheit und Anfälle ggf. unter Kontrolle gebracht und die Atemwege freigehalten werden. Andere Maßnahmen zur Entgiftung des Darms sind die Verabreichung von Aktivkohle und eines Abführmittels. Bei Auftreten einer schweren Intoxikation ist vor Einleitung der Magenspülung eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.
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 Methylphenidat ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulanzien Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika, zentral wirksame Sympathomimetika, ATC-Code: N06BA04.

Wirkmechanismus

Methylphenidathydrochlorid ist ein leichtes ZNS-Stimulans. Der Wirkmechanismus bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Methylphenidat wird schnell resorbiert. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis zeigt die aus einer schnell freisetzenden und einer verzögert freisetzenden Komponente bestehende Retardformulierung ein biphasisches Freisetzungsprofil. Initiale maximale Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs aus der schnell freisetzenden Komponente werden nach 1,35 Stunden erreicht; ein sekundärer Peak des Wirkstoffs aus der verzögert freisetzenden Komponente wird nach ungefähr 5,3 Stunden beobachtet. Bei einmal täglicher Einnahme von Methylphenidat werden im Vergleich zur dreimal täglichen Einnahme von schnell freisetzendem Methylphenidat Schwankungen zwischen den maximalen und minimalen Konzentrationen minimiert. Der resorbierte Anteil von Methylphenidat bei einmal täglicher Anwendung ist im Allgemeinen vergleichbar mit dem konventioneller schnell freisetzender Formulierungen, die dreimal täglich gegeben werden.
Gestützt auf die Daten der eingereichten Bioäquivalenzstudie gelten Methylphenidathydrochlorid 54 mg Retardtabletten den Retardtabletten Concerta® 54 mg des Originators als bioäquivalent. Diese Schlussfolgerung lässt sich auf andere Wirkstärken des Arzneimittels extrapolieren.
Die relevanten pharmakokinetischen Parameter nach Nüchterngabe von Methylphenidat 54 mg einmal täglich an 52 Erwachsene betrugen im Mittel: $AUC_{(0\text{-}2,5\ h)}$ 12,95 ng/ml*h und $AUC_{(2,5\text{-}24\ h)}$ 97,583 ng/ml*h , $C_{max(0\text{-}2,5\ h)}$ 6,6 ng/ml und $C_{max(2,5\text{-}24\ h)}$ 11,2 ng/ml, $t_{max(0\text{-}2,5\ h)}$ 1,4 h und $t_{max(2,5\text{-}24\ h)}$ 5,3 h.

Verteilung

Nach oraler Gabe sinken die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat bei Erwachsenen biexponentiell.

Die Halbwertszeit von Methylphenidat betrug bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von Methylphenidat ungefähr 3,5 h. Methylphenidat und seine Metabolite werden zu ungefähr 15% an Plasmaproteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Methylphenidat ist ungefähr 13 Liter/kg.

Biotransformation

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

Ausscheidung

Nach Einnahme von Methylphenidat betrug die Eliminationshalbwertszeit von Methylphenidat bei Erwachsenen ungefähr 3,5 Stunden. Nach oraler Gabe werden innerhalb von 48 bis 96 Stunden ungefähr 90% der Dosis als Metaboliten mit dem Urin und 1 bis 3% mit den Fäzes ausgeschieden. Geringe Mengen unveränderten Methylphenidats werden im Urin wiedergefunden (weniger als 1%). Der Hauptmetabolit im Urin ist α-Phenylpiperidin-2-essigsäure (60 – 90%).

Nach oraler 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 Nahrungsmitteln

Nach einem fettreichen Frühstück oder auf nüchternen Magen zeigten sich bei den Patienten keine Veränderungen in der Pharmakokinetik oder den pharmakodynamischen Wirkungen von Methylphenidat.

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 Methylphenidat erhielten, war die $AUC_{0\text{-}inf}$ nach Dosiseinstellung 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 Methylphenidat nicht untersucht. Nach der Einnahme von 18, 36 bzw. 54 mg waren die pharmakokinetischen Werte (Mittelwert ± Standardabweichung) bei Kindern von 7-12 Jahren: C_{max} 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 bzw. 15,0 ± 3,8 ng/ml; t_{max} 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1 bzw. 9,1 ± 2,5 h und $AUC_{0\text{-}11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2 bzw. 121,5 ± 37,3 ng*h/ml.

Niereninsuffizienz

Über die Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Nach oraler Gabe von radiomarkiertem Methylphenidat beim Menschen trat eine intensive 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, wird erwartet, dass Niereninsuffizienz nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat hat.

Leberinsuffizienz

Über die Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 klinischen Dosis verabreicht.

Schwangerschaft-Embryonale/Fötale Entwicklung

Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten und Kaninchen eingestuft. Bei Ratten mit maternal toxischen Dosen wurde fötale Toxizität (z.B. totaler Wurfverlust) und Toxizität bei den Muttertieren beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Hypromellose
Talkum
Ethylcellulose
Hyprolose

Triethylcitrat
Hypromelloseacetatsuccinat
Carmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Tablettenüberzug:
Opadry® II Weiß, bestehend aus:
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid
Macrogol 3350
Opadry® II Rot, bestehend aus:
Polyvinylalkohol
Talkum
Macrogol 3350
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H_2O

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
HDPE Flaschen mit kindergesichertem PP-Schraubdeckeln
Packungsgrößen: 30, 60 oder 90 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
Develco Pharma GmbH
Grienmatt 27
79650 Schopfheim
Deutschland

8. Zulassungsnummer
136874

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
20. April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.