

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylphenidat - 1 A Pharma® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 40,84 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten und beidseitiger über den Rand gehender Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 7,8-8,2 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Methylphenidat - 1 A Pharma ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) für Kinder 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.

Besondere Diagnosekriterien für ADHS bei Kindern

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10 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 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 Methylphenidat - 1 A Pharma 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 Methylphenidat - 1 A Pharma sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Methylphenidat - 1 A Pharma sollte individuell an den klinischen Bedarf des Patienten und an das Ansprechen auf die Therapie angepasst werden.

Die Behandlung muss unter 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 Abschnitte 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 sollten 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 Methylphenidat überwacht werden.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat - 1 A Pharma ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis beginnen.

Die Tageshöchstdosis von Methylphenidat - 1 A Pharma ist 60 mg.

Andere methylphenidathaltige Arzneimittel mit weiteren Stärken können verfügbar sein.

Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Methylphenidat sollte regelmäßig abgesetzt werden, um das Befinden des Patienten zu beurteilen. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde. Eine Behandlung mit Methylphenidat kann bei Bedarf wieder gestartet werden, um die ADHS-Symptome zu kontrollieren. Die Behandlung mit Ritalin sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern die mit Methylphenidat behandelt werden, wird das Arzneimittel in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt.

Begonnen wird mit 5 mg einmal oder zweimal täglich (z. B. beim Frühstück und Mittagessen); falls erforderlich, kann die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung jeweils wöchentlich um 5-10 mg in der täglichen Dosis erhöht werden. Dosierungen über 60 mg täglich werden nicht empfohlen. Die Gesamttagesdosis sollte auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Methylphenidat - 1 A Pharma ist nicht zur Behandlung von Kindern unter 6 Jahren zugelassen.

Um Einschlafstörungen zu vermeiden, sollte die letzte Dosis im Allgemeinen nicht später als vier Stunden vor dem Zubettgehen angewendet werden. Wenn jedoch die Wirkung des Arzneimittels am Abend zu früh nachlässt, können gestörtes Verhalten und/oder Einschlafstörungen wieder auftreten. Eine kleine Dosis am Abend kann dazu beitragen, dieses Problem zu lösen. Dabei sollte man das Für und Wider einer kleinen Dosis am Abend gegenüber Einschlafstörungen abwägen.

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 Methylphenidat sollte und muss 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 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, 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 Präparat abgesetzt werden.

Erwachsene

Methylphenidat ist nicht zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

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.

Leberfunktionsstörungen

Methylphenidat wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Vorsicht ist bei diesen Patienten geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Methylphenidat wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht. Vorsicht ist bei diesen Patienten geboten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nicht-selektiven irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hyperaktiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektische 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-Kreislaufkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina Pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener, Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitits 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 Heranwachsenden

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. mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (siehe Abschnitte 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 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, 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.

Erwachsene

Methylphenidat ist nicht zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

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. 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 Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.

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 - 1 A Pharma 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 von Methylphenidat - 1 A Pharma ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, **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 zerebrovaskuläre Bedingungen, unter denen die Anwendung von Methylphenidat - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma 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 zugrundeliegende 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 - 1 A Pharma ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

Priapismus

Im Zusammenhang mit methylphenidathaltigen Arzneimitteln, vor allem in Verbindung mit einer Veränderung des Behandlungsregimes von Methylphenidat, wurde über andauernde und schmerzhafte Erektionen berichtet. Patienten, die abnormal verlängerte oder häufige und schmerzhafte Erektionen erleiden, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

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 - 1 A Pharma 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 Besuch 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 - 1 A Pharma 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. Dabei sollte bedacht werden, dass eine Dosiserhöhung oder -erniedrigung angezeigt sein kann. Eine Behandlungsunterbrechung kann erwogen 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 zugrundeliegenden 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 wird 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 Therapie mit Methylphenidat - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma 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 Potenzials 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methylphenidat - 1 A 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 Antikoagulanzen 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 (siehe auch 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).

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.

Halogenierte Narkotika

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

Zentral wirksame alpha-2-Agonisten (z. B. Clonidin)

Die Sicherheit der Langzeitanwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentralwirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Dopaminerge Wirkstoffe

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

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3400 im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Die Häufigkeit kardialer Fehlbildungen war leicht erhöht (gepooltes adjustiertes relatives Risiko 1,3; 95 %-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1000 Frauen, die Methylphenidat im ersten Trimenon erhalten, im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften.

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

Es sind keine humanen Daten zur Auswirkung von Methylphenidat auf die Fertilität verfügbar. In Tierstudien konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

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 und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im Zusammenhang mit Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten als auch mit anderen Methylphenidathaltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Methylphenidat - 1 A Pharma 10 mg Tabletten und anderen methylphenidathaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet.

Häufigkeitsangaben

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr selten</i>	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura
<i>Nicht bekannt</i>	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen wie , angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash, Hautausschlag

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*	
<i>Häufig</i>	Anorexie, Appetitverlust, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*
Psychiatrische Erkrankungen*	
<i>Sehr häufig</i>	Schlaflosigkeit, Nervosität
<i>Häufig</i>	Anorexie, Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, abnormes Verhalten, Bruxismus**
<i>Gelegentlich</i>	psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ruhelosigkeit, Weinerlichkeit, Tics oder Verschlechterung bestehender Tics des Tourette-Syndroms*, Hypervigilanz, Schlafstörungen
<i>Selten</i>	Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen
<i>Sehr selten</i>	Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren
<i>Nicht bekannt</i>	Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Häufig</i>	Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz
<i>Gelegentlich</i>	Sedierung, Tremor
<i>Sehr selten</i>	Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch-neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden 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.)
<i>Nicht bekannt</i>	zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskulärer Ereignisse, zerebraler Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle*, Migräne, Dysphemie
Augenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Diplopie, verschwommenes Sehen
<i>Selten</i>	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Herzkrankungen	
<i>Häufig</i>	Arrhythmien, Tachykardie, Palpitationen
<i>Gelegentlich</i>	Brustschmerzen
<i>Selten</i>	Angina Pectoris
<i>Sehr selten</i>	Herzstillstand, Myokardinfarkt
<i>Nicht bekannt</i>	supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen*	
<i>Häufig</i>	Hypertonie
<i>Sehr selten</i>	zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen - Diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen, Mundtrockenheit
<i>Gelegentlich</i>	Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	erhöhte Leberenzymwerte
<i>Sehr selten</i>	abnormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria
<i>Gelegentlich</i>	angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppene Erkrankungen
<i>Selten</i>	Hyperhidrose, fleckiger Ausschlag, Erythem
<i>Sehr selten</i>	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Häufig</i>	Arthralgien
<i>Gelegentlich</i>	Myalgie, Muskelzuckungen
<i>Sehr selten</i>	Muskelkrämpfe
<i>Nicht bekannt</i>	Trismus**
Erkrankungen der Niere und Harnwege	
<i>Gelegentlich</i>	Hämaturie
<i>Nicht bekannt</i>	Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
<i>Selten</i>	Gynäkomastie
<i>Nicht bekannt</i>	erektiler Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig</i>	Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*
<i>Gelegentlich</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit
<i>Sehr selten</i>	plötzlicher Herztod*
<i>Nicht bekannt</i>	Brustbeschwerden, Hyperpyrexie
Untersuchungen	
<i>Häufig</i>	Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust*
<i>Gelegentlich</i>	Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzyme
<i>Sehr selten</i>	erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch

* siehe Abschnitt 4.4

** Auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet)

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung einer Überdosierung, muss in Betracht gezogen werden, ob eine Retardform oder schnell freisetzende Methylphenidat-Tabletten eingenommen wurden.

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, Rötung, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Herzklopfen, kardialer Arrhythmie, Hypertonie, Mydriasis, Trockenheit der Schleimhäute und Rhabdomyolyse führen.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot bei einer Überdosierung von Methylphenidat.

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 schwerwiegend 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 peritonealen Dialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Überdosierung von Methylphenidat ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulantien und Nootropika, zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06B A04

Wirkmechanismus

Methylphenidat enthält ein Racemat aus D-Methylphenidat (D-MPH) und L-Methylphenidat (L-MPH) im Verhältnis 1:1. Das L-Enantiomer scheint pharmakologisch inaktiv zu sein.

Methylphenidat ist ein leichtes Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Sein Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Effekt auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird.

Eine MAO-Enzymhemmung kann eine erhöhte Katecholaminkonzentration zur Folge haben.

Klinische Sicherheit

In einer Studie mit 75 gesunden Probanden wurde der Effekt auf das QT/QTc-Intervall von 40 mg Dexmethylphenidathydrochlorid, das pharmakologisch aktive D-Enantiomer von Methylphenidat, untersucht. Die maximale, durchschnittliche Verlängerung des QTcF-Intervalls betrug < 5 ms und die obere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls war unter 10 ms über alle Vergleichszeitpunkte vs. Placebo. Der für klinische Bedenken relevante Schwellenwert wurde nicht überschritten und ein Zusammenhang zwischen Exposition und Wirkung konnte nicht bewiesen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der arzneilich wirksame Bestandteil Methylphenidathydrochlorid wird schnell und nahezu vollständig aus den Tabletten resorbiert. Aufgrund des ausgedehnten „firstpass“-Metabolismus liegt seine systemische Verfügbarkeit bei

nur 30 % (11-51 %) der Dosis. Die gleichzeitige Aufnahme zusammen mit Nahrungsmitteln beschleunigt die Resorption, hat jedoch keinen Einfluss auf die resorbierte Menge. Spitzen-Plasmakonzentrationen von etwa 40 nmol/Liter (11 ng/ml) werden im Durchschnitt 1-2 Stunden nach der Anwendung von 0,30 mg/kg erreicht. Die Spitzen-Plasmakonzentrationen weisen jedoch eine beträchtliche intersubjektive Variabilität auf. Der Bereich unter der Plasmakonzentrations-Kurve (AUC) sowie die Spitzen-Plasmakonzentrationen sind proportional zur Dosis.

Verteilung

Im Blut werden Methylphenidat und seine Metaboliten im Plasma (57 %) und in den Erythrozyten (43 %) verteilt. Methylphenidat und seine Metaboliten haben eine geringe Plasma-Proteinbindungsrate (10-33 %). Die Berechnung des ersichtlichen Verteilungsvolumens ergab 13,1 Liter/kg. Das Verteilungsvolumen beträgt $2,65 \pm 1,11$ l/kg für D-MPH und $1,80 \pm 0,91$ l/kg für L-MPH.

Biotransformation

Die Biotransformation von Methylphenidat erfolgt schnell und umfassend durch die Carboxylesterase CES1A1. Spitzen-Plasmakonzentrationen des de-esterifizierten Hauptmetaboliten 2-Phenyl-2-Piperidyl-Essigsäure (PPAA) werden etwa 2 Stunden nach der Anwendung von Methylphenidat erreicht und sind 30-50-mal höher als die der unveränderten Substanz. Die Halbwertszeit von PPAA ist etwa zweimal so lang wie die von Methylphenidat, und die durchschnittliche systematische Clearance beträgt 0,17 Liter/h/kg. Nur kleine Mengen von hydroxylierten Metaboliten (z. B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinsäure) sind nachweisbar. Die therapeutische Aktivität scheint im Wesentlichen von der übergeordneten Verbindung verursacht zu sein.

Elimination

Methylphenidat wird mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Die systemische Clearance beträgt $0,40 \pm 0,12$ l/h/kg für D-MPH und $0,73 \pm 0,28$ l/h/kg für L-MPH. Nach der oralen Gabe werden innerhalb von 48-96 Stunden 78-97 % der Dosis im Urin und 1-3 % in den Fäzes in Form von Metaboliten ausgeschieden. Nur kleine Mengen (< 1 %) von unverändertem Methylphenidat erscheinen im Urin. Der Großteil der Dosis wird als 2-Phenyl-2-Piperidyl-Essigsäure (PPAA, 60-86 %) mit dem Urin ausgeschieden.

Es gibt keine ersichtlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Methylphenidat bei hyperaktiven Kindern und gesunden erwachsenen freiwilligen Versuchspersonen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die aus Patienten mit normaler Nierenfunktion gewonnenen Eliminationsdaten legen die Vermutung nahe, dass die renale Ausscheidung des unveränderten Methylphenidats auch bei gestörter Nierenfunktion kaum vermindert sein würde. Allerdings könnte die renale Ausscheidung von PPAA verringert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zu Kanzerogenität

In Lebenszeitstudien zur Kanzerogenität mit Mäusen, verursachte Methylphenidat bei männlichen Mäusen eine vermehrte Anzahl von malignen Lebertumoren, bei einer 35-fach höheren Tagesdosis (in mg/kg) als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen („MRHD“). Es wird vermutet, dass die malignen Lebertumore durch einen nicht-genotoxischen Mechanismus, wie die vermehrte Teilung der Leberzellen, verursacht wurden. Dies steht im Einklang mit der Gewichtszunahme der Leber in dieser Kanzerogenitätsstudie an Mäusen. Methylphenidat verursachte keine vermehrte Anzahl von Tumoren in einer Lebenszeitstudie zur Kanzerogenität mit Ratten; die verwendete Maximaldosis war 26-fach höher (in mg/kg) als die MRHD (= maximal empfohlene Dosis beim Menschen).

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.

Juvenile Toxizität

In einer Studie mit jungen Ratten wurde Methylphenidat in der postnatalen Phase (Tag 7) und fortsetzend bis zur Geschlechtsreife (Woche 10) bis zu einer Dosis von 100 mg/kg/Tag oral gegeben. Bei den erwachsenen Ratten (Woche 13 bis 14) die vorher ≥ 50 mg/kg/Tag erhielten, zeigte sich eine verminderte Aktivität des spontanen Fortbewegungsdrangs. Bei den erwachsenen weiblichen Ratten (Woche 13 bis 14) die vorher die Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag erhielten, zeigte sich ein Mangel beim Erlernen einer bestimmten Aufgabe. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)[pflanzlich]
- mikrokristalline Cellulose
- vorverkleisterte Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/PE/PVDC/ALU- Blisterpackungen und in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen: 20, 50 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

82041 Oberhaching

Telefon: 089/6138825-0

Telefax: 089/6138825-65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

60573.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

15. November 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

23. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

August 2020



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Im Rahmen des Risk Management Plans steht für dieses Arzneimittel eine behördlich genehmigte Webseite für Ärzte zum Einsatz von Methylphenidat-(MPH-)haltigen Präparaten zur Verfügung. Bei den auf der Webseite aufgeführten Maßnahmen handelt es sich um zusätzliche, im Rahmen des Risk Management Plans beauftragte, risikominimierende Maßnahmen. www.methylphenidate-guide.eu