

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Methylphenidat AL 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Methylphenidat AL 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Methylphenidat AL 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Methylphenidat AL 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Methylphenidat AL 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Methylphenidat AL 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 10 mg Methylphenidat-hydrochlorid entsprechend 8,65 mg Methylphenidat.

Methylphenidat AL 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Methylphenidat-hydrochlorid entsprechend 17,3 mg Methylphenidat.

Methylphenidat AL 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 30 mg Methylphenidat-hydrochlorid entsprechend 25,95 mg Methylphenidat.

Methylphenidat AL 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 40 mg Methylphenidat-hydrochlorid entsprechend 34,6 mg Methylphenidat.

Methylphenidat AL 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 60 mg Methylphenidat-hydrochlorid entsprechend 51,9 mg Methylphenidat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methylphenidat AL 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Opake Hartgelatine kapsel Größe 3 mit kräftig gelbem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „10“ in schwarzer Drucktinte, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 15,9 mm.

Methylphenidat AL 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Opake Hartgelatine kapsel Größe 3 mit weißem Ober- und Unterteil und dem Aufdruck „20“ in schwarzer Drucktinte, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 15,9 mm.

Methylphenidat AL 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Opake Hartgelatine kapsel Größe 2 mit elfenbeinfarbenem Ober- und Unterteil und dem

Aufdruck „30“ in schwarzer Drucktinte, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 18 mm.

Methylphenidat AL 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Opake Hartgelatine kapsel Größe 1 mit kräftig gelbem Ober- und Unterteil und dem Aufdruck „40“ in schwarzer Drucktinte, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 19,4 mm.

Methylphenidat AL 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Opake Hartgelatine kapsel Größe 0 mit elfenbeinfarbenem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „60“ in schwarzer Drucktinte, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 21,7 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Methylphenidat wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Erwachsenen angewendet, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung der ADHS, wie etwa einem spezialisierten Kinderarzt, einem Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Psychiater, begonnen und durchgeführt werden.

Besondere diagnostische Erwägungen zu ADHS bei Kindern

Die Diagnose sollte anhand der DSM-Kriterien oder der Richtlinien in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

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

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

Eine Behandlung mit 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.

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 des Schweregrads der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte stets in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

Besondere diagnostische Erwägungen zu ADHS bei Erwachsenen

Die Diagnose sollte anhand der DSM-Kriterien oder der Richtlinien in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Bei Erwachsenen mit ADHS ist das Symptombild durch Unruhe, Ungeduld und Unaufmerksamkeit gekennzeichnet. Symptome wie Hyperaktivität lassen tendenziell mit zunehmendem Alter nach, möglicherweise aufgrund von Anpassung, neurologischer Entwicklung und Selbstmedikation. Symptome von Unaufmerksamkeit sind stärker ausgeprägt und haben eine größere Auswirkung auf Erwachsene mit ADHS. Bei Erwachsenen sollte zur Diagnose unter anderem ein strukturiertes Patienteninterview durchgeführt werden, um die aktuellen Symptome zu ermitteln. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist Voraussetzung und muss retrospektiv festgestellt werden (anhand von Patientenakten oder, falls diese nicht verfügbar sind, anhand geeigneter strukturierter Instrumente/Interviews). Eine Bestätigung durch Aussagen Dritter ist wünschenswert. Falls kein sicherer Nachweis von ADHS-Symptomen im Kindesalter möglich ist, sollte keine Behandlung mit Methylphenidat AL eingeleitet werden. Die Diagnose sollte sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Die Entscheidung, bei Erwachsenen ein Stimulans anzuwenden, muss auf Basis einer sehr gründlichen Einschätzung getroffen werden, und die Diagnose sollte in mindestens zwei Bereichen (zum Beispiel im sozialen, schulischen und/oder beruflichen Kontext) eine mäßige oder schwere funktionelle Einschränkung beinhalten, die sich auf mehrere Aspekte des Lebens der Person auswirkt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung der ADHS, wie etwa einem spezialisierten Kinderarzt, einem Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Psychiater, begonnen und durchgeführt werden.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Eine umfas-

Methylphenidat AL
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ALIUD PHARMA

sende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, Fälle von plötzlichem Herztod/ unerklärbarem Tod in der Familienanamnese sowie eine exakte Erfassung der Körpergröße (nur bei Kindern) und des Körpergewichts vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm beinhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Laufende Überwachung

Das Wachstum (bei Kindern/Jugendlichen), das Körpergewicht (bei Erwachsenen) sowie der psychiatrische und der kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Der Blutdruck und der Puls sollen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden;
- Körpergröße (bei Kindern), 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 Besuchstermin zu erfassen.

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

Dosierung

Durch die spezifische Galenik von Methylphenidat AL wird die zweimal tägliche Anwendung einer schnell freisetzenden Methylphenidat-Formulierung simuliert. Etwa 50% der Gesamtmenge des Wirkstoffs liegen in nicht retardierter, schnell freisetzender Form vor. Die übrigen 50% werden nach etwa 4 Stunden freigesetzt.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Wenn nach einer Dosistitration über einen Zeitraum von einem Monat keine Besserung der Symptome eintritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Wenn sich die Symptome verschlimmern oder sonstige Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis reduziert oder das Arzneimittel gegebenenfalls abgesetzt werden.

Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der niedrigsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Lang wirksames Methylphenidat sollte nicht zu spät am Vormittag eingenommen werden, da es sonst zu Schlafstörungen kommen kann.

Zur Behandlung von Hyperaktivitätsstörungen/ADHS sollte der Zeitpunkt der Methylphenidat-Einnahme so gewählt werden, dass die Wirkung zum Zeitpunkt der größten schulischen (bei Kindern) und sozialen Probleme sowie Verhaltensauffälligkeiten des Patienten eintritt.

Möglicherweise stehen andere Stärken dieses Arzneimittels und andere methylphenidathaltige Produkte zur Verfügung.

Kinder (ab 6 Jahren)

Methylphenidat AL wird einmal täglich morgens eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg. Wenn nach Einschätzung des Arztes eine niedrigere Initialdosis angemessen ist, kann der Patient die Behandlung mit 10 mg beginnen. Alternativ wird empfohlen, mit 10 mg konventionellem, kurz wirksamem Methylphenidat zu beginnen und die Dosis entsprechend den Empfehlungen für diese Formulierung kontinuierlich zu steigern. Die maximale Tagesdosis von Methylphenidat beträgt 60 mg.

Wenn die Wirkung des Arzneimittels am späten Nachmittag oder Abend zu früh nachlässt, können wieder Verhaltens- und/oder Einschlafstörungen auftreten. Eine niedrige Dosis Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung spät am Tag kann dazu beitragen, dieses Problem zu lösen.

In diesem Fall sollte überlegt werden, ob sich durch eine zweimal tägliche Einnahme von schnell freisetzendem Methylphenidat möglicherweise eine angemessene Symptomkontrolle erzielen lässt.

Die Vor- und Nachteile einer niedrigen abendlichen Dosis Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung gegenüber den möglichen Einschlafstörungen sollten in die Überlegungen einbezogen werden.

Wenn eine zusätzliche abendliche Dosis Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung benötigt wird, sollte die Behandlung nicht mit lang wirksamem Methylphenidat fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass die gleiche zusätzliche Dosis auch bei einem Behandlungsschema mit konventionellem, schnell freisetzendem Methylphenidat in äquivalenter Dosierung zum Frühstück/Mittagessen erforderlich war.

Erwachsene

Methylphenidat AL wird einmal täglich, in der Regel morgens, eingenommen. Der Zeitpunkt der Einnahme kann auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden, die Einnahme sollte jedoch nicht zu spät am Vormittag erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden. Die Dosistitration sollte individuell erfolgen. Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der niedrigsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt. Zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen sollte nur die Methylphenidat-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung angewendet werden. Die maximale Tagesdosis von 80 mg darf nicht überschritten werden.

Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten (siehe Abschnitt 5.1)

Die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidat AL bei Patienten, die zurzeit kein Methylphenidat einnehmen, beträgt einmal täglich 20 mg. Die Dosierung von Methylphenidat AL kann bei Erwachsenen in wöchentlichen Abständen und in Schritten von jeweils 20 mg angepasst werden. Für niedrigere Dosierungen oder kleinere Titrationsschritte stehen andere

Stärken von Methylphenidat AL oder andere methylphenidathaltige Arzneimittel zur Verfügung.

Patienten, die seit dem Kindesalter mit Methylphenidat behandelt werden und das Erwachsenenalter erreichen

Die Behandlung kann mit der gleichen Tagesdosis fortgeführt werden. Wenn der Patient zuvor mit einer Formulierung mit schneller Wirkstofffreisetzung behandelt wurde, sollte eine Umstellung auf eine entsprechende empfohlene Dosis Methylphenidat AL erfolgen (siehe unten „Umstellung von Patienten auf Methylphenidat AL“).

Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Methylphenidat AL sollte in regelmäßigen Abständen abgesetzt werden, um den Zustand des Patienten zu beurteilen. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wurde. Falls eine Kontrolle der ADHS-Symptome angebracht erscheint, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Die Behandlung mit dem Arzneimittel sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern mit ADHS kann die Behandlung in der Regel während oder nach der Pubertät beendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Methylphenidat AL sollte nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei ADHS-Patienten über 60 Jahren ist nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung von Methylphenidat AL bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Methylphenidat AL bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten.

Kinder unter 6 Jahren

Methylphenidat AL darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Umstellung von Patienten auf Methylphenidat AL

Methylphenidat AL als Einzeldosis bietet eine vergleichbare Gesamtexposition (AUC) an Methylphenidat wie eine äquivalente Gesamtdosis Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung bei zweimal täglicher Anwendung.

Die empfohlene Dosis Methylphenidat AL sollte der Tagesdosis der schnell freisetzenden Formulierung entsprechen, eine Gesamtdosis von 60 mg bei Kindern und 80 mg bei Erwachsenen jedoch nicht überschreiten.

Bei Patienten, die von einer Formulierung mit schneller oder veränderter Wirkstofffreisetzung auf Methylphenidat AL umgestellt werden, ist die empfohlene Dosis Methylphenidat AL wie folgt:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Tabelle 1

Bisherige Methylphenidat-Dosis		Empfohlene Dosis Methylphenidat AL
IR*	MR*	
5 mg Methylphenidat zweimal täglich	10 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	10 mg pro Tag
10 mg Methylphenidat zweimal täglich	20 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	20 mg pro Tag
15 mg Methylphenidat zweimal täglich	30 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg pro Tag
20 mg Methylphenidat zweimal täglich	40 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	40 mg pro Tag
30 mg Methylphenidat zweimal täglich	60 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung	60 mg pro Tag

* IR: schnelle Wirkstofffreisetzung (immediate release), MR: veränderte Wirkstofffreisetzung (modified release)

Die maximale Tagesdosis Methylphenidat beträgt bei der Behandlung von ADHS bei Kindern 60 mg und bei der Behandlung von ADHS bei Erwachsenen 80 mg.

Bei anderen Methylphenidat-Regimes sollte die Wahl der Anfangsdosis nach klinischem Ermessen erfolgen. Die Dosierung von Methylphenidat AL zur Behandlung von ADHS bei Kindern kann in wöchentlichen Abständen und in Schritten von jeweils 10 mg angepasst werden.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen untersucht. Die langfristige Sicherheit von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien an Erwachsenen untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten 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 den Zustand des Patienten zu beurteilen (bei Kindern vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder dauerhaft 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

Nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist zur Anwendung bei Er-

wachsenen mit ADHS zugelassen. Die Sicherheit und Wirksamkeit anderer Formulierungen in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Methylphenidat AL ist zum Einnehmen bestimmt.

Methylphenidat AL Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln können im Ganzen geschluckt werden. Alternativ können sie verabreicht werden, indem der Kapselinhalt auf eine kleine Menge Nahrung gestreut wird.

Methylphenidat AL Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung dürfen nicht zerkleinert, zerkaut oder zerteilt werden.

Einnahme durch Streuen des Kapselinhalts auf Nahrung

Um die Einnahme zu erleichtern, können die Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorsichtig geöffnet und die Pellets über breiige Speisen (z.B. Apfelmus) gestreut werden. Die Speisen sollten nicht warm sein, da sich dadurch die Eigenschaften der veränderten Wirkstofffreisetzung dieser Formulierung verändern könnten. Die Zubereitung aus Arzneimittel und Nahrungsmittel sollte unverzüglich vollständig verzehrt werden. Sie darf nicht für eine spätere Einnahme aufbewahrt werden. Die auf die Nahrung (z.B. Apfelmus) gestreuten Pellets sollten nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Glaukom,
- Phäochromozytom.
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach dem 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-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch relevanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell 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 AL ist nicht bei allen Patienten mit ADHS indiziert und der Entscheidung für die Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome (bei Kindern in Bezug auf das Alter) vorausgehen.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen untersucht. Die langfristige Sicherheit von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien an Erwachsenen untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d.h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend sorgfältig entsprechend den Richtlinien in den Abschnitten 4.2 und 4.4 hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum (bei Kindern), Gewicht, Appetit sowie Entwicklung von neuen oder Verschlimmerung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen überwacht werden. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden weiter unten beschrieben und beinhalten u.a.: motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Agitiertheit, Angst, Depression, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontanität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten 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 den Zustand des Patienten zu beurteilen (bei Kindern vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wurde.

Methylphenidat AL
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ALIUD PHARMA

Anwendung bei älteren Patienten

Methylphenidat AL darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat AL wurde bei ADHS-Patienten über 60 Jahren nicht untersucht.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Methylphenidat AL darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Herztod, unerklärbaren Tod oder maligne Arrhythmien) erhoben 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 kardiologische 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 mehr als 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Änderungen der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte wurden auch in klinischen Studien mit erwachsenen ADHS-Patienten beobachtet. Diese Änderungen waren jedoch geringfügiger als bei Kindern und Jugendlichen (etwa 2–3 mmHg gegenüber den Kontrollen). 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 Grunderkrankungen durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz nachteilig beeinflusst werden könnten.** Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist. Siehe auch Abschnitt 5.1, Überschrift „ADHS bei Erwachsenen“.

Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Blutdruck und Puls sollten bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden.

Die Anwendung von Methylphenidat ist bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauf-erkrankungen kontraindiziert, **es sei denn, es wurde ein Kardiologe konsultiert (siehe Abschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardi-ale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

Bei Kindern, einige davon 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 allein bereits ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Todes mit sich bringen können, werden Stimulanzien bei Kindern oder Jugendlichen mit bekannten strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die sie anfälliger für die sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels machen könnten, nicht empfohlen.

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 Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese oder einer Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten nach Beginn der Behandlung mit Methylphenidat bei jedem Besuchstermin auf neurologische Auffälligkeiten und Symptome untersucht werden.

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit erhöhtem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose auf Grundlage 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 mit einer zerebralen Ischämie vereinbar sind. Zu diesen Symptomen können starke 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 treten bei ADHS häufig auf und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat sollte der Patient auf bestehende psychiatrische Erkrankungen untersucht und eine Familienanamnese mit Blick auf solche Erkrankungen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle des

Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuchstermin ist zu kontrollieren, ob sich psychiatrische Störungen entwickelt oder verschlimmert haben; eine Unterbrechung der Behandlung könnte angebracht sein.

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

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

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

Behandlungsbedingte psychotische Symptome (visuelle/taktile/akustische Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie können bei Patienten ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). 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

Durch die Behandlung mit Stimulanzien kann Aggression oder Feindseligkeit auftreten oder sich verschlimmern. Patienten, die mit Methylphenidat behandelt werden, sollten sorgfältig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von Aggression oder Feindseligkeit überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuchstermin. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären, wobei zu beachten ist, dass eine Auf- oder Abtiteration 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 umgehend 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 Behandlung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

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 Methyl-

phenidat vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jedem Besuchstermin auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome untersucht werden.**

Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehaltener Bipolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/manischen Schubs bestehen. Vor Beginn der Behandlung 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 einer Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen umfassen. **Die gründliche laufende Überwachung ist bei diesen Patienten unabdingbar (siehe obigen Absatz „Psychiatrische Erkrankungen“ und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuchstermin auf Symptome kontrolliert werden.**

Wachstum und Gewichtsverlust

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet. Bei der Behandlung von Erwachsenen mit Methylphenidat wurde über eine Gewichtsabnahme berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Auswirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Größe und das endgültige Gewicht sind zurzeit unbekannt und werden untersucht.

Körpergröße (bei Kindern), Gewicht und Appetit sollten 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, oder erwachsene Patienten, bei denen während der Behandlung ein deutlicher Gewichtsverlust auftritt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.

Tics

Methylphenidat wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Familienanamnese ist zu überprüfen und die Patienten 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 Verschlimmerung von Tics zu überwachen. **Kontrollen sollten bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jedem Besuchstermin stattfinden.**

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 in der Anamnese weder Krampfanfälle noch EEG-Auffälligkeiten aufweisen. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder erstmalig 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 oder 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 anormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Missbrauch kann es zu akuten psychotischen Episoden kommen.

Bei der Entscheidung über eine ADHS-Behandlung sind das Patientenalter, das Bestehen von Risikofaktoren für Suchtstörungen (wie z.B. gleichzeitige oppositionelle oder Verhaltens- und bipolare Störungen) und ein früherer oder bestehender Missbrauch zu berücksichtigen. Vorsicht ist geboten bei emotional instabilen Patienten, wie z.B. Patienten mit früherer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, da diese Patienten die Dosis eigenständig erhöhen könnten.

Bei einigen Patienten mit einem hohen Missbrauchsrisiko sind Methylphenidat oder andere Stimulanzien möglicherweise nicht geeignet, und eine Therapie ohne Stimulanzien sollte erwogen werden.

Absetzen

Beim Absetzen des Arzneimittels ist eine sorgfältige Überwachung 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.

Erschöpfung

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. Zur Behandlung von ADHS bei

Erwachsenen sollte nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung angewendet werden.

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 Auftreten einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf schwerwiegende Nieren- oder Lebererkrankungen sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 anomal verlängerte oder häufige und schmerzhafte Erektionen entwickeln, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Drogenscreening

Diese methylphenidathaltigen Arzneimittel können zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Methylphenidat AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 in Kombination mit anderen Arzneimitteln, besonders 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 die Cytochrome 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 Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) hemmen kann. Bei Beginn oder Beendigung einer Methylphenidat-Therapie müssen die Dosierungen solcher bereits angewendeten Arzneimittel möglicherweise angepasst und die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma (bzw. bei Cumarin die Koagulationszeiten) bestimmt werden.

Methylphenidat AL
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ALIUD PHARMA

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Methylphenidat kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

Anwendung mit Arzneimitteln, 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 Absätze 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 ratsam, auf Alkohol zu verzichten. Im Fall von sehr hohen Alkoholkonzentrationen kann sich das kinetische Profil hin zu einem Muster mit eher schneller Wirkstofffreisetzung verändern.

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 Langzeitsicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen Alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

Bei der Anwendung von Methylphenidat zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen, darunter Antipsychotika, 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

Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3.400 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%o-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1.000 Frauen, die Methyl-

phenidat 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 maternal toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Methylphenidat wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen, es sei denn, eine Verschiebung der Behandlung stellt nach klinischer Einschätzung ein größeres Risiko für die Schwangerschaft dar.

Stillzeit

Methylphenidat wurde in der Muttermilch einer Frau nachgewiesen, die mit Methylphenidat behandelt wurde.

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.

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

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zu den Auswirkungen von Methylphenidat auf die Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine klinisch relevante Auswirkung auf die Fertilität beobachtet.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es kann einen mäßi-

gen 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 sämtliche Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien und als Spontanberichte nach der Zulassung im Zusammenhang mit Methylphenidat gemeldet wurden. Wenn sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Methylphenidat Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung von der bei anderen methylphenidathaltigen Formulierungen unterscheidet, wurde die höhere der beiden Häufigkeitsangaben aus den Datenbanken verwendet.

Die Tabelle beruht auf Daten, die bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gesammelt wurden.

Häufigkeitsangaben:

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

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Gelegentlich	Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, thrombozytopenische Purpura
Nicht bekannt	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Schwellung der Ohrmuschel, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus*, Ausschläge und Eruptionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*	
Sehr häufig	verminderter Appetit**
Häufig	Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenzwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*, Gewichtsverminderung bei Erwachsenen*

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Psychiatrische Erkrankungen*	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig	Anomales Verhalten*, Aggression, Agitiertheit*, Angst*, Depression*, Reizbarkeit, Affektlabilität, Unruhe**, Schlafstörungen**, verminderte Libido***, Panikattacken***, Stress***, Bruxismus***
Gelegentlich	Hypervigilanz, akustische, visuelle und taktile Halluzinationen*, Stimmungsänderung, Stimmungsschwankungen, Ärger, Suizidgedanken, Weinerlichkeit, psychotische Störungen*, Tics* oder Verschlimmerung vorbestehender Tics eines Tourette-Syndroms*, Anspannung***
Selten	Manie*, Orientierungsstörung, Libidostörung
Sehr selten	Suizidversuch (einschließlich vollendeter Suizid)*, transiente depressive Verstimmung*, anomales Denken, Apathie, repetitives Verhalten, übermäßiges Fokussieren
Nicht bekannt	Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö. Es sind Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger jedoch bei Formulierungen mit schneller Wirkstofffreisetzung.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Tremor**, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität
Gelegentlich	Sedierung, Akathisie***
Sehr selten	Krampfanfälle, choreoathetische Bewegungen, reversible ischämische neurologische Störung, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte waren unzureichend belegt und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat unklar ist)
Nicht bekannt	Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutung, zerebrale Arteriitis, zerebraler Gefäßverschluss und apoplektischer Insult), Grand-mal-Konvulsionen*, Migräne, Dysphemie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen
Selten	Beeinträchtigung der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie**, Palpitationen, Arrhythmie
Gelegentlich	Brustschmerzen
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen*	
Häufig	Hypertonie, peripheres Kältegefühl**
Sehr selten	Zerebrale Arteriitis und/oder zerebraler Gefäßverschluss, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Pharyngolaryngealschmerzen, Dyspnoe**
Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit**, Mundtrockenheit**
Häufig	Abdominalschmerz, Magenbeschwerden, Erbrechen, Dyspepsie***, Zahnschmerzen***, Diarrhö (diese Nebenwirkungen treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf und lassen sich durch die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung möglicherweise lindern)
Gelegentlich	Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten	Anomale Leberfunktion einschließlich hepatisches Koma

Fortsetzung auf Seite 8

4.9 Überdosierung

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

Anzeichen und Symptome

Eine akute Überdosierung kann, hauptsächlich durch eine Überstimulation des zentralen und sympathischen Nervensystems bedingt, zu Erbrechen, Agitiertheit, Tremor, Hyperreflexie, Muskelzucken, Konvulsionen (auf die ein Koma folgen kann), Euphorie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirium, Schwitzen, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, 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 schwerwiegend sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Vor Durchführung einer Magenspülung müssen Agitiertheit und Krampfanfälle gegebenenfalls unter Kontrolle gebracht und die Atemwege freigehalten werden. Andere Maßnahmen zur Entgiftung des Darms bestehen in der Verabreichung von Aktivkohle und eines Abführmittels. Bei einer schweren Intoxikation ist vor Einleitung der Magenspülung eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu verabreichen.

Eine intensivmedizinische Versorgung muss gewährleistet sein, um Kreislauf und Atmung aufrechtzuerhalten; bei Hyperpyrexie können äußerliche Kühlverfahren erforderlich sein.

Die Wirksamkeit einer Peritonealdialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Überdosierung von Methylphenidat ist nicht erwiesen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der in Methylphenidat AL enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentralnervöse als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylethylamin-Säure dar. Das Molekül enthält das Phenylethylamin-Skelett, das für die amphetaminähnlichen Wirkungen verantwortlich gemacht wird. Methylphenidat enthält zwei chirale Zentren und verfügt somit über vier Stereoisomere. Die pharmakodynamisch aktive Konfiguration ist

Methylphenidat AL
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ALIUD PHARMA

Fortsetzung Tabelle

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Hyperhidrosis**, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, blasige Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen
Selten	Makulöser Ausschlag, Erythem
Sehr selten	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Häufig	Arthralgie
Gelegentlich	Myalgie, Muskelzucken, Muskelspannung***
Sehr selten	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Trismus****
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich	Hämaturie
Nicht bekannt	Inkontinenz
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Selten	Gynäkomastie
Nicht bekannt	Erektionsstörung, Priapismus, verstärkte Erektion, verlängerte Erektion
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Fieber, Wachstumsverzögerung bei längerer Anwendung bei Kindern*, sich aufgeregt fühlen***, Ermüdung**, Durst***
Gelegentlich	Brustschmerzen
Sehr selten	Plötzlicher Herztod*
Nicht bekannt	Brustbeschwerden, Hyperpyrexie
<i>Untersuchungen</i>	
Häufig	Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz (in der Regel eine Erhöhung)*, erniedrigtes Gewicht*
Gelegentlich	Herzgeräusch*, Leberenzyme erhöht
Sehr selten	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Leukozytenzahl anomal

* Siehe Abschnitt 4.4.
 ** Nebenwirkungen in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, die in größerer Häufigkeit berichtet wurden als bei Kindern und Jugendlichen.
 *** Nebenwirkungen in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, die bei Kindern und Jugendlichen nicht berichtet wurden.
 **** Auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet).

die threo-Form. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Tierexperimentell wirkt Methylphenidat indirekt sympathomimetisch durch Freisetzung von Noradrenalin aus intraneuronalen Speichern adrenerger Neurone und Hemmung der Wiederaufnahme. Dosisabhängig, d.h. mit steigender Konzentration im Zentralnervensystem, setzt Methylphenidat auch Dopamin frei und hemmt dessen Wiederaufnahme. Anders als bei Amphetamin werden bei Tieren, die mit Reserpin vorbehandelt wurden, keine Katecholamine durch Methylphenidat freigesetzt. Dies bedeutet, dass durch Methylphenidat induzierte Stereotypen mit Reserpin unterbunden werden können.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der stimulierende Effekt auf eine Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird. Der Mechanismus, durch den Methylphenidat die kognitiven Effekte und

Verhaltenseffekte hervorruft, ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Die indirekt sympathomimetische Wirkung von Methylphenidat beim Menschen kann zu Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen. Diese Wirkungen sind in der Regel nicht sehr stark ausgeprägt. Die zentral stimulierende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, psychophysischer Aktivität sowie in Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Appetit vermindern und bei hoher Dosierung zu einem Anstieg der Körpertemperatur führen. Ebenfalls bei hoher Dosierung bzw. nach längerem Gebrauch können Verhaltensstereotypen ausgelöst werden.

ADHS bei Erwachsenen

Methylphenidat wurde in einer kombinierten Kurz- und Langzeithauptstudie, bestehend aus drei Phasen (Abschnitt 1 = 9 Wochen Kurzzeitbehandlung, Abschnitt 2 = 5 Wochen offene Behandlung mit Methylphenidat ohne Placebo-Kontrolle, Abschnitt 3 = randomisierte Absetzphase) untersucht. Nach der Hauptstudie folgte eine 26-wöchige offene Verlängerungsstudie.

Bei der Hauptstudie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie an 725 erwachsenen Patienten (395 Männer und 330 Frauen), bei denen nach den ADHS-Kriterien des DSM-IV eine ADHS diagnostiziert worden war. Die Studie hatte folgende Ziele:

- 1) Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat bei Erwachsenen (18 bis 60 Jahre) im Rahmen eines 9-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Abschnitts mit Parallelgruppen (Abschnitt 1), der aus einer 3-wöchigen Titrationsphase und einer anschließenden 6-wöchigen Phase mit fester Dosierung (40, 60 oder 80 mg/Tag oder Placebo) bestand. Darauf folgte über einen Zeitraum von 5 Wochen eine erneute Titration der Patienten auf die für sie optimale Methylphenidat-Dosis (40, 60 oder 80 mg/Tag) (Abschnitt 2).
- 2) Beurteilung der Aufrechterhaltung der Wirkung von Methylphenidat bei Erwachsenen mit ADHS im Rahmen einer 6-monatigen, doppelblinden, randomisierten Absetzstudie (Abschnitt 3).

Die Wirksamkeit wurde im Bereich Symptomkontrolle anhand der ADHD Rating Scale nach DSM-IV (DSM-IV ADHD RS) und im Bereich Funktionsverbesserung anhand der Sheehan Disability Scale (SDS) bewertet und als die Verbesserung der jeweiligen Gesamtpunktzahl von der Baseline bis zum Ende von Abschnitt 1 erfasst. Bei allen Dosierungen von Methylphenidat war gemessen an der Reduktion der Gesamtpunktzahl in DSM-IV ADHD RS eine signifikant bessere Symptomkontrolle (bei allen Dosierungen $p < 0,0001$) als unter Placebo zu beobachten. Bei allen Dosierungen von Methylphenidat war gemessen an der Verbesserung der SDS-Gesamtpunktzahl eine signifikant stärkere Funktionsverbesserung (40 mg: $p = 0,0003$; 60 mg: $p = 0,0176$; 80 mg: $p < 0,0001$) als unter Placebo zu beobachten (siehe Tabelle 2 auf Seite 9).

Die klinische Wirksamkeit wurde bei allen drei Methylphenidat-Dosierungen anhand von Arzt-Beurteilungsskalen [Clinical Global Impression – Improvement (CGI I) und Clinical Global Impression – Severity (CGI S)], Selbstbeurteilungsskalen [Adult Self-Report Scale (ASRS)] und Beobachter-Beurteilungsskalen [Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version (CAARS O:S)] nachgewiesen. In Abschnitt 1 waren die Ergebnisse von Methylphenidat in sämtlichen Bewertungen jenen von Placebo überlegen.

Die Aufrechterhaltung der Wirkung von Methylphenidat wurde durch Messung des prozentualen Therapieversagens bei Be-

Tabelle 2 Analyse der Verbesserung von Baseline 1 bis zum Ende von Abschnitt 1 gemäß Gesamtpunktzahl in DSM IV ADHD RS und SDS-Gesamtpunktzahl je Behandlung/ (LOCF*) in Abschnitt 1

		Methylphenidat 40 mg	Methylphenidat 60 mg	Methylphenidat 80 mg	Placebo
Verbesserung in DSM IV ADHD RS gegenüber Baseline	N	160	155	156	161
	LS-Mittelwert*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p-Wert****	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Signifikanzniveau	0,0167	0,0208	0,0313	
Verbesserung der SDS-Gesamtpunktzahl gegenüber Baseline	N	151	146	148	152
	LS-Mittelwert	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-Wert****	0,0003	0,0176	<0,0001	
	Signifikanzniveau***	0,0167	0,0208	0,0313	

- * LOCF – Last Observation Carried Forward – letzter Besuchstermin jedes Patienten mit Daten aus der 6-wöchigen Phase mit fester Dosierung in Abschnitt 1,
- ** LS-Mittelwert – Kleinste-Quadrate-Mittelwertverbesserung im Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Zentrum als Faktoren und Baseline-Gesamtpunktzahl in DSM-IV ADHS RS und SDS-Gesamtpunktzahl als Kovariate,
- *** Signifikanzniveau = das endgültige zweiseitige Signifikanzniveau (alpha) des Tests nach dem erweiterten Gatekeeping-Verfahren,
- **** p-Wert bezieht sich auf den Vergleich gegenüber Placebo

Tabelle 3 Prozentuales Therapieversagen in Abschnitt 3

	Alle Methylphenidat-Gruppen N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Alle Methylphenidat-Gruppen vs. Placebo	
			Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert* (Signifikanzniveau**)
Therapieversagen	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Kein Therapieversagen	277 (78,7)	58 (50,4)		

- * zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Vergleich zwischen jeder Methylphenidat-Gruppe und Placebo anhand des logistischen Regressionsmodells.
- ** Signifikanzniveau = das endgültige zweiseitige Signifikanzniveau (alpha) des Tests nach dem erweiterten Gatekeeping-Verfahren.

handlung mit Methylphenidat im Vergleich zur Placebo-Gruppe am Ende der 6-monatigen Erhaltungsphase beurteilt (siehe Tabelle 3). Nach Optimierung der Methylphenidat-Dosis in Abschnitt 2 war bei etwa 79% der Patienten eine Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zu beobachten (p <0,0001 vs. Placebo). Die Odds Ratio von 0,3 zeigte an, dass bei den mit Placebo behandelten Patienten ein 3-mal höheres Risiko für ein Therapieversagen bestand als bei den mit Methylphenidat behandelten Patienten.

Patienten, die in Abschnitt 3 eintraten, waren in den Abschnitten 1 und 2 insgesamt zwischen 5 und 14 Wochen mit Methylphenidat behandelt worden. Die Patienten, denen in Abschnitt 3 Placebo zugewiesen wurde, zeigten im Vergleich zu den Patienten, die die Methylphenidat-Behandlung fortsetzten, keine vermehrten Entzugs- und Rückfallerscheinungen.

Während der Kurzzeitbehandlung zeigten sowohl Männer als auch Frauen über alle Methylphenidat-Dosisgruppen hinweg eine statistisch stärkere Verbesserung der Gesamtpunktzahl in DSM IV ADHD RS als die

Placebo-Gruppe. Bei Männern wurde die beste numerische Verbesserung der Punktzahl mit Methylphenidat 80 mg erreicht, wohingegen bei Frauen die beste Verbesserung in der Gruppe mit der niedrigsten Methylphenidat-Dosis von 40 mg erreicht wurde. Dieser Trend war nicht signifikant und während der Langzeitbehandlung nicht zu beobachten. Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine etwas höhere Inzidenz von Nebenwirkungen beobachtet. Generell wurde bei Männern und Frauen jedoch ein ähnliches Sicherheitsprofil festgestellt. Daher sollte die Dosis individuell titriert werden (maximal mögliche Dosis 80 mg/Tag). Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der niedrigsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Die 26-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Methylphenidat-Behandlung von 298 erwachsenen Patienten mit ADHS belegte die Langzeitsicherheit von Methylphenidat. Bei Kombination der kontinuierlichen Methylphenidat-Exposition aller in der Haupt- und Verlängerungsstudie behandelten Patienten ergibt sich eine Gesamtzahl von 354 bzw. 136 Patienten, die mehr als

6 Monate bzw. mehr als 12 Monate kontinuierlich Methylphenidat erhielten.

In der Verlängerungsstudie konnte beobachtet werden, dass sich das Sicherheitsprofil von Methylphenidat mit der längeren Behandlungsdauer bei erwachsenen ADHS-Patienten nicht veränderte. Das beobachtete Nebenwirkungsprofil bei den Patienten in der Verlängerungsstudie war dem der Hauptstudie ähnlich. In der Verlängerungsstudie wurden keine unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet und auch die meisten aufgetretenen Nebenwirkungen waren erwartet worden.

Die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen und einige bestimmte Nebenwirkungen nahmen jedoch mit der Expositionszeit zu. Ein Gewichtsverlust trat bei 0,7% (≤2 Monate), 5,6% (>6 Monate) bzw. 7,4% (>12 Monate) der Patienten auf. In Abschnitt 3 kam es bei 13,8% der Patienten (im 6-monatigen Erhaltungszeitraum) zu einer signifikanten Gewichtsverminderung um ≥7% gegenüber Baseline. Schlaflosigkeit/initiale Schlaflosigkeit/Schlafstörungen nahmen bei einer Langzeitbehandlung über >12 Monate zu. Die Inzidenz depressiver Verstimmungen erhöhte sich mit der Zeit leicht (4,8% bei Dauer <2 Monaten, 4,5% bei >6 Monaten und 6,6% bei >12 Monaten), wohingegen sich die Inzidenz von Depressionen mit der Zeit verringerte (0% bei >12 Monate). Die Inzidenz von Tachykardien und Palpitationen nahm bei Langzeitexposition leicht zu (Tachykardie: 4,8% bei Exposition <2 Monate und 6,6% bei Exposition >12 Monate; Palpitationen 6,9% bei Exposition <2 Monate und 9,6% bei Exposition >12 Monate). Auch die Inzidenz von Bluthochdruck nahm bei Langzeitexposition leicht zu: von 2,1% bei Exposition <2 Monate auf 5,1% bei Exposition >12 Monate. Der mittlere Anstieg der Herzfrequenz erhöhte sich von 2,4 Schlägen/min (Exposition <2 Monate) auf 4,9 bzw. 4,8 Schläge/min (Exposition >6 Monate bzw. Exposition >12 Monate).

Tachykardie: Bei Baseline war der Prozentsatz der Patienten mit einer Herzfrequenz >100 Schläge/min sehr gering (0,4% in der Methylphenidat-Gruppe und 0,6% in der Placebo-Gruppe). Hingegen entwickelten 11,3% der Methylphenidat-Patienten mit einer normalen Baseline-Herzfrequenz während der Kurzzeitbehandlung bei mindestens einem Besuchstermin eine Herzfrequenz von >100 Schlägen/min (nur 2,2% in der Placebo-Gruppe). Während der Langzeitbehandlung entwickelten unter Methylphenidat 8,6% und unter Placebo 3,4% der Patienten mit einer normalen Baseline-Herzfrequenz bei mindestens einem Besuchstermin eine Herzfrequenz >100 Schläge/min.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylphenidat AL ist ein Racemat aus D-Methylphenidat und L-Methylphenidat im Verhältnis 1 : 1.

Resorption

Nach oraler Gabe von Methylphenidat (Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) an Kinder mit diagnostizierter ADHS und Erwachsene wird Methylphenidat schnell resorbiert und führt zu einer bimodalen

Methylphenidat AL
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

ALIUD PHARMA

Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (d.h. zwei ausgeprägten Spitzen im Abstand von etwa vier Stunden). Die relative Bioverfügbarkeit einer einmal täglichen Dosis von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar mit der einer entsprechenden Gesamtdosis Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung bei zweimal täglicher Anwendung.

Die Schwankungen zwischen den Spitzen- und Talkonzentrationen von Methylphenidat im Plasma sind bei einmal täglicher Anwendung von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung geringer als bei zweimal täglicher Anwendung von Methylphenidat mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Methylphenidat AL mit veränderter Wirkstofffreisetzung kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nach Einnahme von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelmus wurden im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet. Es gibt keine Belege für eine vorzeitige Freisetzung der Dosis („Dose Dumping“) bei Anwendung mit oder ohne Nahrung.

Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung haben, kann der Kapselinhalt auf breiige Nahrung (z.B. Apfelmus) gestreut und dann umgehend verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Im Blut verteilen sich Methylphenidat und seine Metaboliten auf Plasma (57%) und Erythrozyten (43%). Die Bindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten an Plasmaproteine ist mit 10–33% gering. Das Verteilungsvolumen beträgt für D-MPH 2,65 ± 1,11 l/kg und für L-MPH 1,80 ± 0,91 l/kg. Methylphenidat überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Methylphenidat wird schnell und nahezu vollständig durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Es wird vornehmlich zu α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure (Ritalinsäure) abgebaut. Die maximalen Plasmakonzentrationen der α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure werden etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und sind 30- bis 50-mal höher als die der unveränderten Substanz. Die Halbwertszeit von α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure ist etwa doppelt so lang wie die von Methylphenidat und die mittlere systemische Clearance beträgt 0,17 l/h/kg. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist deshalb eine Akkumulation möglich. Da α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure nur geringe oder gar keine pharmakologische Wirkung besitzt, spielt dies therapeutisch eine untergeordnete Rolle. Nur geringe Mengen von hydroxylierten Metaboliten (z.B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalin-säure) sind nachweisbar.

Die therapeutische Wirkung scheint hauptsächlich auf Methylphenidat zurückzuführen zu sein.

Elimination

Methylphenidat wird mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Die systemische Clearance beträgt für D-MPH 0,40 ± 0,12 l/h/kg und für L-MPH 0,73 ± 0,28 l/h/kg. Nach oraler 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 geringe Mengen (< 1%) von unverändertem Methylphenidat gelangen in den Urin. Der Großteil der Dosis wird vermutlich pH-unabhängig als α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure (60–86%) im Urin ausgeschieden.

Zwischen Kindern mit hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Probanden gibt es anscheinend keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat. Die Eliminationsdaten von Patienten mit normaler Nierenfunktion lassen vermuten, dass die renale Ausscheidung von unverändertem Methylphenidat durch eine gestörte Nierenfunktion kaum herabgesetzt würde. Die renale Ausscheidung des Hauptmetaboliten α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure könnte jedoch vermindert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Methylphenidat wird bei Kaninchen als möglicherweise teratogen eingestuft. In zwei verschiedenen Würfen wurde bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag Spina bifida mit Fehlbildungen der hinteren Gliedmaßen beobachtet. Bezogen auf das mg/kg-Verhältnis war diese Dosis etwa 116-mal höher als die beim Menschen für Kinder und Jugendliche empfohlene Maximaldosis von 60 mg. Die systemische Exposition (AUC) von DL-Methylphenidat bei Kaninchen war bei 200 mg/kg/Tag 5,1-mal höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition nach Gabe von 60 mg (bei Kindern und Jugendlichen). Die Exposition bei der nächst niedrigeren Dosis, bei der keine Spina bifida beobachtet wurde, betrug das 0,72-Fache der extrapolierten maximalen humantherapeutischen Exposition bei Kindern und Jugendlichen. In einer zweiten Studie, die mit der hohen, als maternal toxisch eingestuften Dosis von 300 mg/kg durchgeführt wurde, wurden bei 12 Würfen mit 92 lebenden Feten keine Fälle von Spina bifida beobachtet. Hier war die systemische Exposition (AUC) bei 300 mg/kg 7,5-mal höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition bei Kindern und Jugendlichen.

Studien zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei jungen Ratten bewirkte die wiederholte orale Gabe von Methylphenidat in einer Dosis von 50 mg/kg/Tag (29-mal höher als die beim Menschen für Kinder und Jugendliche empfohlene Maximaldosis) eine Minderung der spontanen Bewegungsaktivität, die auf eine übermäßige pharmakologische Wirkung von Methylphenidat zurückzuführen ist. Die Exposition (AUC) bei dieser Dosis war 15,1-mal höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis von 60 mg für Kinder und Jugendliche. Nur bei weiblichen Ratten und in der höchsten

Dosis von 100 mg/kg/Tag (58-mal höher als die beim Menschen für Kinder und Jugendliche empfohlene Maximaldosis) wurde auch ein Defizit in der Lernfähigkeit bei einer bestimmten Aufgabe beobachtet. Bei dieser Dosis belief sich die systemische Exposition auf das 40,1-Fache der extrapolierten maximalen Exposition beim Menschen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Im Gegensatz zu diesen präklinischen Befunden wird Methylphenidat von Kindern mit ADHS bei Langzeitgabe gut vertragen und die Schulleistung wird verbessert. Die klinische Erfahrung deutet daher nicht darauf hin, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Lernfähigkeit und das Verhalten von Ratten klinisch relevant sind.

Karzinogenität

In Lebenszeitstudien zur Karzinogenität bei 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 hatte keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung oder die Fertilität, wenn es in einem niedrigen Vielfachen der klinischen Dosis verabreicht wurde.

Schwangerschaft – Embryonale/fetale Entwicklung

Methylphenidat wird bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen eingestuft. Bei maternal toxischen Dosen wurde bei Ratten eine fetale Toxizität (d.h. kompletter Verlust des Wurfs) und eine maternale Toxizität festgestellt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
- Hypromellose (E 464)
- Talkum (E 553b)
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.)
- Triethylcitrat (E 1505)
- Ethylcellulose
- Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
- 300–600 mPa.s (E 463)
- Salzsäure 36 % (E 507)

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)

Methylphenidat AL 10 mg/30 mg/40 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zusätzlich

- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Drucktinte

- Schellacküberzug (E 904)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss oder kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC-Blisterpackung

Methylphenidat AL 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Originalpackung mit 10, 28, 30, 50, 56, 60 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methylphenidat AL 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Originalpackung mit 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methylphenidat AL 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Originalpackung mit 10, 28, 30, 50, 56, 60 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methylphenidat AL 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Originalpackung mit 10, 28, 30, 50, 56, 60 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methylphenidat AL 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Originalpackung mit 10, 28, 30 und 40 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und -arten in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

2200319.00.00
2200320.00.00
2200321.00.00
2200322.00.00
2200323.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Oktober 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. März 2023

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin