

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methysym 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methysym 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 8,65 mg Methylphenidat.

Methysym 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 17,3 mg Methylphenidat.

Methysym 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 30 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 25,95 mg Methylphenidat.

Methysym 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 40 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 34,6 mg Methylphenidat.

Methysym 50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 50 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 43,25 mg Methylphenidat.

Methysym 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 60 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 51,9 mg Methylphenidat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Methysym 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit weißem Ober- und Unterteil und dem Aufdruck „10“ in schwarzer Drucktinte auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 15,90 ± 0,30 mm, Größe 3.

Methysym 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit elfenbeinfarbenem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „20“ in schwarzer Drucktinte

auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 15,90 ± 0,30 mm, Größe 3.

Methysym 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit gelbem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „30“ in schwarzer Drucktinte auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 18,00 ± 0,30 mm, Größe 2.

Methysym 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit hellorangem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „40“ in schwarzer Drucktinte auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 19,40 ± 0,30 mm, Größe 1.

Methysym 50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit orangem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „50“ in schwarzer Drucktinte auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 21,70 ± 0,30 mm, Größe 0.

Methysym 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Opake längliche Hartkapsel mit rotbraunem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „60“ in schwarzer Drucktinte auf dem Unterteil, gefüllt mit weißen bis cremefarbenen kugelförmigen Pellets. Kapsellänge: 21,70 ± 0,30 mm, Größe 0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methylphenidat wird im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden.

Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV 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 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 Hyper-

aktivität, 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 essenziell 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 immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methysym setzt sich aus einer sofort freisetzen Komponente (30 % der Dosis) und einer verzögert freisetzen Komponente (70 % der Dosis) zusammen. Somit enthält zum Beispiel die 10 mg-Stärke von Methysym einen sofort freisetzen Dosisanteil von 3 mg und einen verzögert freisetzen Dosisanteil von 7 mg Methylphenidathydrochlorid. Der verzögert freisetzen Anteil jeder Dosis dient dazu, den Behandlungserfolg über den Nachmittag aufrechtzuerhalten, ohne dass eine mittägliche Dosierung notwendig ist. Methysym ist dazu bestimmt, therapeutische Plasmaspiegel über einen Zeitraum von etwa 8 Stunden aufrechtzuerhalten, was eher einem Schultag als einem ganzen Tag entspricht (siehe Abschnitt 5.2). Zum Beispiel sollen 20 mg Methysym die Gabe von 10 mg einer sofort freisetzen Methylphenidathydrochlorid-Formulierung zum Frühstück und 10 mg zur Mittagszeit ersetzen.

Kinder (ab 6 Jahren) und Jugendliche

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

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verordnung 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 plötzlichem Herztod/unerklärbarem Tod sowie eine exakte Erfassung von Körpergröße und Körpergewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm beinhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Laufende Überwachung

Das Wachstum, das Körpergewicht, 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 min-

destens 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 Besuchstermin zu erfassen.

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

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Dies wird normalerweise erreicht, indem eine sofort freisetzende Formulierung in mehrere Dosen aufgeteilt angewendet wird. Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal oder zweimal täglich 5 mg (z. B. zum Frühstück und Mittagessen). Falls erforderlich, kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und dem beobachteten Grad der Wirksamkeit die Tagesdosis jeweils wöchentlich in Schritten von 5 – 10 mg erhöht werden. Anstelle der zweimal täglichen Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidathydrochlorid 5 mg-Formulierung kann von Beginn der Behandlung an Methysym 10 mg angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt feststellt, dass eine zweimal tägliche Dosisgabe zu Behandlungsbeginn zwar angemessen, aber die zweimal tägliche Gabe nicht durchführbar ist.

Die maximale Tagesdosis von Methylphenidathydrochlorid beträgt 60 mg.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels oder andere Arzneimittel, die Methylphenidat enthalten, zur Verfügung.

Patienten, die zurzeit Methylphenidat einnehmen

Patienten, die auf eine sofort freisetzende Methylphenidathydrochlorid-Formulierung eingestellt sind, können auf die äquivalente Dosis in Milligramm von Methysym umgestellt werden.

Methysym sollte morgens vor dem Frühstück eingenommen werden.

Methysym darf nicht zu spät am Morgen eingenommen werden, da es Schlafstörungen verursachen kann. Wenn die Wirkung des Arzneimittels am Spätnachmittag oder Abend zu früh nachlässt, können wieder Verhaltensstörungen und/oder Schlafstörungen auftreten. Die Einnahme einer niedrigen Dosis Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung spät am Tag kann dabei helfen, dieses Problem zu lösen. In diesem Fall könnte erwogen werden, eine adäquate Symptomkontrolle mit einem zweimal täglichen Methylphenidat-Regime mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Das Für und Wider der Einnahme einer niedrigen Dosis Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffrei-

setzung am Abend gegenüber dem Auftreten von Einschlafstörungen ist abzuwägen.

Wenn die zusätzliche Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, sollte die Behandlung mit lang wirksamem Methylphenidat nicht fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass dieselbe zusätzliche Gabe auch während einer konventionellen Therapie mit äquivalenten Dosen der sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/Mittag erforderlich war. Es sollte die Behandlungsmethode angewendet werden, die mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern (ab 6 Jahren) und Jugendlichen (unter 18 Jahren)

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

Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung

Die Behandlung muss beendet werden, wenn die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht besser werden. Bei Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Erwachsene

Methysym ist zur Anwendung bei Erwachsenen mit ADHS nicht zugelassen. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder unter 6 Jahren

Methysym darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können als Ganzes mit Flüssigkeit geschluckt werden. Alternativ kann die Kapsel geöffnet, der Kapselinhalt auf eine kleine Menge (einen Esslöffel) breiiger Speisen (z. B. Apfelmus) gestreut und dann unverzüglich eingenommen werden. Diese Zubereitung sollte nicht für eine spätere Einnahme aufbewahrt werden. Im Anschluss an die Einnahme des Kapselinhalts zusammen mit der weichen Nahrung (z. B. Apfelmus) sollte Flüssigkeit, z. B. Wasser, getrunken werden. Die Kapseln und deren Inhalt dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut 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 Methysym 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 des Kindes in Bezug auf sein 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 Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d. h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend sorgfältig entsprechend den Richtlinien in den Abschnitten 4.2 und 4.4 hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachs-

tum (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 Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 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.

Anwendung bei Erwachsenen

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Methysym darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

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 Herzkrankheiten 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 Herzkrankheit 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 mehr als 10 mmHg 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 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.

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-Kreislaufkrankheiten kontraindiziert, **es sei denn, es wurde ein Kardiologe konsultiert (siehe Abschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale 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 Patienten 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 Vasculitis 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 zugrundeliegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose auf Grundlage starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphe-

nidat 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 Verordnung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat sollte der Patient auf bestehende psychiatrische Erkrankungen untersucht und eine Familienanamnese hinsichtlich solcher 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. 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 Unter-

brechung 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 zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine Behandlung der zugrundeliegenden 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 Methylphenidat 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 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 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

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Das Wachstum sollte während einer Methylphenidat-Therapie überwacht werden. Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder

deren Körpergröße oder Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, 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 De-

pressionen 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 Ermüddungszuständen angewendet werden.

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt wird.

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.

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

Dieses methylphenidathaltige Arzneimittel kann zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Methysym 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 Antikoagulanzen 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 (oder bei Cumarin die Koagulationszeiten) bestimmt werden.

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 Dopaminagonisten (einschließlich Antipsychotika) angewendet wird.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Methylphenidat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Methylphenidat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und 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 %-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1.000 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 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 darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Methylphenidat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Methylphenidat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 verschommenes 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 Tabelle auf Seite 6 sind sämtliche Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien und als Spontanberichte nach der Zulassung im Zusammenhang mit Methylphenidat Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung von der bei anderen methylphenidathaltigen Formulierungen unterscheidet, wurde die höhere der beiden Häufigkeitsangaben aus den Datenbanken verwendet.

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.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freigesetzte 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

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Häufig	Nasopharyngitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, thrombozytopenische Purpura
Nicht bekannt	Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Schwellung der Ohrmuschel, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Ausschläge und Eruptionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*</i>	
Häufig	Anorexie, verminderter Appetit, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*
<i>Psychiatrische Erkrankungen*</i>	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig	Anorexie, Affektlabilität, Aggression*, Agitiertheit, Angst*, Depression*, Reizbarkeit, anomales Verhalten*, Bruxismus ^Δ
Gelegentlich	Psychotische Störungen*, akustische, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Stimmungsänderung, Stimmungsschwankungen*, Ruhelosigkeit, Weinerlichkeit, Tics* oder Verschlimmerung vorbestehender Tics eines Tourette-Syndroms*, Hypervigilanz, Schlafstörungen
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.	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz
Gelegentlich	Sedierung, Tremor
Sehr selten	Krampfanfälle, choreoathetoide 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
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen
Selten	Beeinträchtigung der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
<i>Herzkrankungen</i>	
Häufig	Arrhythmie, Tachykardie**, Palpitationen
Gelegentlich	Brustschmerzen
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
<i>Gefäßkrankungen*</i>	
Häufig	Hypertonie
Sehr selten	Zerebrale Arteriitis und/oder zerebraler Gefäßverschluss, peripheres Kältegefühl, Raynaud-Syndrom

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

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

Wirkmechanismus

Methylphenidat ist ein leichtes ZNS-Stimulans mit stärker ausgeprägten Wirkungen auf mentale als auf motorische Aktivitäten. Seine Wirkungsweise beim Menschen ist nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass seine Wirkung durch kortikale Stimulierung und möglicherweise durch Stimulierung des retikulär aufsteigenden Aktivierungssystems erfolgt.

In einer zulassungsrelevanten Studie erhielten von 327 randomisierten Patienten 318 Patienten im Alter zwischen 6 und 12 Jahren wenigstens eine Dosis der Studienmedikation. Die Punktwerte der IOWA Conner's Skala, der Bewertung des primären Zielparameters während des Schultags durch den Lehrer, ergaben für die Per Protocol Population (279 Patienten, die über 21 Tage behandelt wurden) folgende Ergebnisse:

Siehe Tabelle auf Seite 8

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des primären Zielparameters wurden für die sekundären Zielvariable, Elternurteil **IOWA Conner's**, Unterschiede zwischen der Gruppe unter Methylphenidat mit modifizierter Freisetzung und der Gruppe unter sofort freisetzendem Methylphenidat beobachtet. Dies basierte auf Bewertungen, die später am Abend durchgeführt wurden und die darauf hindeuteten, dass es im Vergleich zu der zweimal täglichen Gabe der sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung bei Methylphenidat mit modifizierter Freisetzung spät am Tag zu einem teilweisen Verlust der Wirksamkeit kommt. Siehe auch Abschnitte 5.2 und 4.2.

Der Wirkmechanismus, durch den Methylphenidat mentale Veränderungen und Verhaltensänderungen bei Kindern bewirkt, ist nicht eindeutig geklärt, auch gibt es keinen

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Pharyngolaryngealschmerzen
Gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten	Anomale Leberfunktion einschließlich hepatisches Koma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, blasige Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen
Selten	Hyperhidrosis, makulöser Ausschlag, Erythem
Sehr selten	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Gelegentlich	Myalgie, Muskelzucken
Sehr selten	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Trismus ^a
Erkrankungen der Niere und Harnwege	
Gelegentlich	Hämaturie
Nicht bekannt	Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Gynäkomastie
Nicht bekannt	Priapismus, verstärkte Erektion, verlängerte Erektion, Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber, Wachstumsverzögerung bei längerer Anwendung bei Kindern*
Gelegentlich	Brustschmerzen, Ermüdung
Sehr selten	Plötzlicher Herztod*
Nicht bekannt	Brustbeschwerden, Hyperpyrexie
Untersuchungen	
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 mit einer höheren Frequenz als bei Kindern und Jugendlichen auftraten.

^a auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet).

schlüssigen Beweis dafür, wie diese Wirkungen mit dem Zustand des zentralen Nervensystems zusammenhängen. Es wird angenommen, dass die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die präsynaptischen Neuronen blockiert und die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum erhöht wird. Methylphenidat ist ein racemisches Gemisch aus den D- und L-threo-Enantiomeren von Methylphenidat. Das D-Enantiomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Enantiomer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Methysym hat ein Plasmaprofil, das zwei Phasen der Wirkstofffreisetzung zeigt: einen steilen initialen Anstieg ähnlich dem von sofort freisetzenen Methylphenidat-Tabletten und einen zweiten Anstieg etwa drei Stunden später, gefolgt von einem allmählichen Absinken.

Maximale Plasmakonzentrationen von etwa 40 nmol/l (11 ng/ml) werden durchschnittlich

1–2 Stunden nach Verabreichung von 0,30 mg/kg erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen weisen jedoch eine beträchtliche intersubjektive Variabilität auf.

Der beobachtete Konzentrationsbereich nach 1,5 Stunden lag bei 3,2–13,3 ng/ml mit einem Mittelwert von 7,7 ng/ml. Die zweite Freisetzungsphase führte bei der Mehrheit der Versuchspersonen 4,5 Stunden nach der Einnahme zu einem zweiten Konzentrationsmaximum im Bereich von 4,9–15,5 ng/ml mit einem Mittelwert von 8,2 ng/ml. Die Einnahme der verzögert freisetzenen Formulierung beim Frühstück anstelle von zwei Tabletten der sofort freisetzenen Formulierung (zum Frühstück und Mittagessen) kann den Tiefpunkt vor dem Mittag und den Peak nach dem Mittag von Methylphenidat reduzieren und die Plasmaspiegel am Ende des Schultags können niedriger sein. Die Daten aus den klinischen Studien legen nahe, dass im Vergleich zu der konventionellen Methylphenidat-Formulierung die unterschiedlichen pharmakokinetischen Profile bei einigen Patienten zu einem unterschiedlichen Verhaltensmuster und unterschiedlicher Symptomkontrolle während des Tages führen können.

Insbesondere könnte eine teilweise Verringerung der Symptomkontrolle am späten Nachmittag und am frühen Abend auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Unterschiede sollten bei der Beurteilung der individuellen Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt werden.

Der Bereich unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) sowie die maximale Plasmakonzentration sind dosisproportional.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln mit hohem Fettanteil verzögert die Resorption (T_{max}) um annähernd eine Stunde und erhöht die maximale Konzentration (C_{max}) um annähernd 30 % und die resorbierte Menge (AUC) um annähernd 17 %.

Einnahme des Kapselinhalts geöffneter Kapseln

Die C_{max} , T_{max} - und AUC-Werte des Kapselinhalts geöffneter Methysym Kapseln sind vergleichbar (bioäquivalent) mit den intakten Kapseln. Daher kann Methysym entweder als ganze Kapsel eingenommen oder der Kapselinhalt einer geöffneten Kapsel kann auf Apfelmus oder Brei gestreut unverzüglich – ohne zu kauen – geschluckt werden.

Alter

Die Pharmakokinetik von Methysym wurde bei Kindern unter 7 Jahren nicht untersucht.

Systemische Verfügbarkeit

Aufgrund des ausgeprägten „First-Pass“-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit bei etwa 30 % (11–51 %) der 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 Plasmaprotein-Bindungsrate (10–33 %). Die Berechnung des scheinbaren Verteilungsvolumens ergab 13,1 l/kg.

	Placebo (n=39) ^a	Sofort freisetzende Methylphenidat- Formulierung (n=120) ^b	Methylphenidat- Formulierung mit modifizierter Freisetzung (n=120)
Mittelwert (Standardabweichung)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Tag 21/Absetzen			
LS-Mittelwert (Standardfaktor)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
95 % Konfidenzintervall	6,69; 8,66	3,71; 4,84	3,98; 51,0
Unterschied zu Placebo	–	–3,4	–3,1
95 % Konfidenzintervall für den Unterschied	–	–4,53; –2,26	–4,26; –2,00
p-Wert ^c	–	<0,001	<0,001
Unterschied zu sofort freisetzender Methylphenidat- Formulierung	–	–	–0,3
97,5 % untere Konfidenz- intervall-Grenze für den Unterschied	–	–	–1,06

^a n=38 an Tag 7; ^b n=118 an Tag 7; ^c Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ANCOVA eingesetzt, mit dem Behandlungseffekt und dem Ausgangswert als Kovariaten

Elimination

Methylphenidat wird mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden aus dem Plasma ausgeschieden, und die berechnete durchschnittliche systemische Clearance beträgt 10 l/h/kg.

Innerhalb von 48–96 Stunden werden 78–97 % der verabreichten Dosis in Form von Metaboliten mit dem Urin und 1–3 % mit den Faeces ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird als 2-Phenyl-2-Piperidyl-Essigsäure (PPAA, 60–86 %) mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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
Hypromellose
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Dibutyldecadioat

Povidon K30
Talkum

Kapselhülle

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172) (*zusätzlich für Methysym 20 mg, 30 mg, 40 mg und 50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung*)
Eisen(III)-oxid (E172) (*zusätzlich für Methysym 40 mg, 50 mg und 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung*)

Druckfarbe

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

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 PP-Schraubverschluss, der ein PP-Trockenmittel enthält.

Packungen mit 28, 30, 40, 50, 60 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2204196.00.00
2204197.00.00
2204198.00.00
2204199.00.00
2204200.00.00
2204201.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

02/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin