

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einführung

Am 22. Juni 2007 beantragte die Europäische Kommission nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, den CHMP mit sämtlichen Methylphenidat enthaltenden Produkten zu befassen. Die Europäische Kommission beschloss, dass einige Sicherheitsbedenken, einschließlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen, die möglicherweise mit einer Behandlung mit Methylphenidat in Zusammenhang stehen, zu prüfen sind.

Methylphenidat ist in Europa seit Jahrzehnten für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr erhältlich. Es handelt sich dabei um einen amphetaminähnlichen Wirkstoff, der den Status eines kontrollierten Arzneimittels hat, bei dem Einschränkungen für Verschreibung und Handhabung gelten.

Methylphenidat ist im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungsprogramms bei ADHD bei Kindern ab 6 Jahren indiziert, bei denen sich Abhilfemaßnahmen alleine als nicht ausreichend erwiesen haben. Die Behandlung erfordert die Überwachung durch einen Spezialisten für Verhaltensstörungen im Kindesalter. Die Arzneimittelbehandlung wird für gewöhnlich während oder nach der Pubertät abgesetzt.

ADHD ist durch die zentralen Anzeichen Aufmerksamkeitsmangel, Hyperaktivität und Impulsivität definiert. Die Krankheit tritt häufig in Begleitung anderer (komorbider) Störungen auf, beispielsweise mit der Oppositional-Defiant-Störung und Verhaltensstörungen, Lernstörungen, Angststörungen, Depression, Tick-Störungen und Tourette-Syndrom. Die Diagnosekriterien für ADHD schließen Kinder mit Entwicklungsstörungen wie dem Asperger-Syndrom zwar aus, aber nach Ansicht einiger Ärzte können diese Erkrankungen auch gleichzeitig vorliegen.

Bei Kindern mit schwerer ADHD können sich geringes Selbstwertgefühl sowie emotionale und soziale Probleme einstellen. ADHD kann auch sich erheblich auf die Erziehung eines Kindes auswirken. Bei einigen Kindern lassen sich durch die Behandlung mit Methylphenidat in Kombination mit anderen Formen nicht-medizinischer Therapien Hyperaktivitätssymptome unter Umständen lindern und die Lebensqualität verbessern. Die Anzeichen der ADHD können bis ins Jugend- und Erwachsenenalter bestehen bleiben und mit anhaltenden emotionalen und sozialen Schwierigkeiten, Beschäftigungslosigkeit, Kriminalität und Substanzmissbrauch einhergehen.

2. Übersicht über die Datenlage zur Sicherheit

Der regulatorische Status der verschiedenen Methylphenidat enthaltenden Arzneimittel in den EU-Mitgliedstaaten (MS) ist uneinheitlich. Diese Uneinheitlichkeit bezieht sich sowohl auf die Verfügbarkeit der verschiedenen Produkte in den MS sowie auch auf die Produktinformationen der verschiedenen Produkte.

Die Sicherheitsbewertung im Rahmen dieses Verfahrens befasst sich in erster Linie mit folgenden Risiken, die mit der Methylphenidatbehandlung in Verbindung stehen könnten: kardiovaskuläre Risiken, zerebrovaskuläre Risiken, psychiatrische Störungen, Karzinogenität, Auswirkung auf das Wachstum und Auswirkungen einer Langzeitbehandlung. Diese Risiken werden in den Folgeabschnitten einzeln erläutert.

Bei den meisten Produkten enthalten die jeweiligen Produktinformationen zentrale Elemente zu den obigen Sicherheitsrisiken von Methylphenidat. Jedoch gilt eine Harmonisierung zwischen den Produkten als eines der Hauptanliegen dieses Verfahrens, um in allen Mitgliedstaaten, in denen Methylphenidatprodukte zugelassen sind, den gleichen Gesundheitsschutz sicherzustellen.

2.1 *Kardiovaskuläres Risiko*

2.1.a *Daten aus klinischen Studien*

Die Daten in Bezug auf die kardiovaskulären Risiken aus allen klinischen Studien für Methylphenidat enthaltende Produkte zeigten insgesamt, dass Hypertonie, Pulsanstieg oder Arrhythmien (überwiegend Tachykardien) und QT-Verlängerung die am häufigsten gemeldeten kardiovaskulären Ereignisse waren. Die Analyse der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zeigte eine stark variable Wirkung von Methylphenidat auf den Blutdruck und den Puls. Den vorgelegten Analysen der medizinischen Anamnese oder der Begleitmedikation war kein schlüssiger Nachweis prädiktiver Risikofaktoren für kardiovaskuläre Auswirkungen von Methylphenidat zu entnehmen. Methylphenidat hat eine gut dokumentierte Wirkung auf den Blutdruck und den Puls (Pulsbeschleunigung, Blutdruckanstieg und Tachykardie sind bekannte unerwünschte Ereignisse nach Methylphenidatgabe und in den Produktinformationen aufgeführt).

Aus den vorgelegten Daten ging zwar hervor, dass diese Nebenwirkungen bei den meisten Patienten nach dem Absetzen reversibel sind, doch fehlen zuverlässige Daten zum Umfang der Auswirkungen von Methylphenidat auf den Blutdruck und den Puls sowie zu den Langzeitauswirkungen bzw. den klinischen Folgen dieser Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System.

2.1.b *Daten aus Spontanmeldungen*

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind während des Verfahrens ersucht worden, Daten aus Spontanmeldungen einzureichen. Die zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vorgelegten Daten bezogen sich auf mehrere Meldezeiträume. Die meisten Meldungen betrafen zwar Kinder und Jugendliche, doch war die erwartete Anzahl von Meldungen zum Auftreten der zentralen unerwünschten Ereignisse bei Erwachsenen (bei Angabe des Alters) höher als erwartet.

Insgesamt handelte es sich bei den meisten gemeldeten kardiovaskulären Ereignissen um Herzrhythmusstörungen (einschließlich Tachykardie), Hypertonie, Herzstillstand, Ischämie, QT-Verlängerung, wobei es einige Meldungen plötzlicher Todesfälle gab. Wenn die Indikation in der Meldung angegeben war, handelte es sich meistens um ADHD, es gab jedoch auch eine beträchtliche Anzahl an Meldungen, die andere Indikationen nannten.

Aus den eingereichten Daten ging kein einheitliches Muster der Dosierung oder der Dauer bis zum Auftreten des Ereignisses hervor.

Es wurde ein klares Sicherheitssignal für das Reynaud-Phänomen festgestellt, und der CHMP war der Ansicht, dass aus den geprüften Daten ausreichende Belege hervorgehen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Methylphenidat und diesen Reaktionen zu vermuten. Alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen daher das Reynaud-Phänomen in ihre Produktinformationen für alle Methylphenidat enthaltenden Produkte aufnehmen.

2.1.c *Vorklinische Daten*

Die eingereichten vorklinischen Daten über das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen lassen den Schluss zu, dass Methylphenidat keine Wirkung auf die schnell aktivierenden Einwärtsgleichrichter-K-Kanäle (die eine Rolle bei der neuronalen Erregbarkeit und dem Puls spielen) oder auf die Aktionspotentialdauer hat. Jedoch wurde eine sympathomimetische Wirkung auf das kardiovaskuläre System für plausibel erachtet. Es gab außerdem gewisse vorklinische Belege für eine direkte Auswirkung von Methylphenidat auf die Herzgewebestruktur. Die Prüfung der veröffentlichten Fachliteratur und der epidemiologischen Daten gelangte zu derselben Schlussfolgerung.

2.1.d *Zyanose*

Aus den vorklinischen oder klinischen Studiendaten war kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer Zyanose bei Gabe von Methylphenidat erkennbar. Meldungen aus der Anwendungsbeobachtung umfassten Fälle einer zentralen, peripheren und unspezifischen Zyanose. Die Produktinformationen für die meisten der Methylphenidat enthaltenden Produkte in der EU enthalten Warnhinweise für den Gebrauch bei Patienten mit zugrunde liegenden Herzerkrankungen und führen in Abschnitt 4.8 viele Erkrankungen auf, die als mögliche Nebenwirkungen einer Zyanose genannt sind. Peripheres

Kältegefühl und Raynaud-Phänomen sind in Abschnitt 4.8 einiger Produktinformationen für Methylphenidat ebenfalls als mögliche Reaktionen aufgeführt. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden ersucht, diese Begriffe in den Produktinformationen für solche Produkte, bei denen diese Hinweise fehlen, aufzunehmen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Meldungen einer Zyanose in zukünftigen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) engmaschig überwachen, und diese als Ziele einer gezielten Nachbeobachtung einschließen.

Schlussfolgernd ist im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko anerkannt, dass ein potenzielles Risiko besteht. Aus diesem Grund ersuchte der CHMP um eine Ergänzung der Produktinformationen mit einer Empfehlung zur Evaluierung der Patienten vor der Behandlung und zu laufendem Screening und laufender Überwachung während der Behandlung mit diesen Produkten (siehe Anhang III). Darüber hinaus ersuchte der CHMP hinsichtlich der Bewertung der Sicherheitsinformationen in den regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) und in den Risikomanagementplänen in Zukunft um eine einheitliche und strukturierte Herangehensweise. Die Ergebnisse der laufenden Studien, die sich mit diesem Sachverhalt befassen, werden, sobald sie verfügbar sind, wie vom CHMP verlangt zur Bewertung eingereicht (siehe Anhang IV).

2.2 Zerebrovaskuläres Risiko

Aus den vorklinischen Studien liegen keine Hinweise in Bezug auf dieses Risiko vor.

Bei den meisten zerebrovaskulären Ereignissen aus klinischen Studien handelte es sich um Migräne, wobei in der mit Methylphenidat behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine höhere Häufigkeitsrate festgestellt wurde. Bei Kindern traten in klinischen Studien keine Ereignisse in Verbindung mit anderen zerebrovaskulären Störungen auf.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellte in seiner Prüfung der Spontandaten nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels fest, dass sich Spontanmeldungen hauptsächlich auf folgende zerebrovaskuläre Ereignisse bezogen: zerebrovaskuläre Vorfälle, Schlaganfall, Hirninfarkt und zerebrale Ischämie sowie einige Meldungen anderer Ereignisse. Es gab separate Fälle ohne zugrunde liegende zerebrovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese, bei denen Hirninfarkt und Verschluss der Hirnarterie, Verschluss der rechten Hirnarterie und ein zerebrales ischämisches Ereignis gemeldet wurden. Aus den eingereichten Daten ging hervor, dass die Ereignisse bei Anwendung der empfohlenen Dosis stattfanden.

Wie vom CHMP verlangt, werden schließlich die relevanten Abschnitte der Produktinformationen geändert, um die Sicherheitshinweise hinsichtlich des zerebrovaskulären Risikos zu vereinheitlichen. Darüber hinaus bat der CHMP hinsichtlich der Bewertung der Sicherheitsinformationen in den regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) und in den Risikomanagementplänen in Zukunft um eine einheitliche und strukturierte Herangehensweise. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der laufenden Studien, die sich mit diesem Sachverhalt befassen, sobald sie verfügbar sind, auf Wunsch des CHMP zur Bewertung eingereicht (siehe Anhang IV).

2.3 Psychiatrisches Risiko

Die in klinischen Studien aufgetretenen psychiatrischen unerwünschten Ereignisse von besonderer Relevanz in Zusammenhang mit Methylphenidat waren unter anderem Aggression, gewalttätiges Verhalten, Psychose, Manie, Reizbarkeit und Suizidverhalten. Aus den Informationen über einen Arzneimittel-Auslassversuch, sofern vorhanden, ging hervor, dass Methylphenidat eine kausative Rolle bei der Entwicklung schwerwiegender psychiatrischer Störungen spielen könnte.

Die am häufigsten gemeldeten psychiatrischen unerwünschten relevanten Ereignisse aus Spontanmeldungen waren Verhaltensauffälligkeiten, anomales Denken, Wut, Feindseligkeit, Aggression, Agitation, Tick, Reizbarkeit, Angststörung, Weinen, Depression, Schläfrigkeit, verstärkte ADHD, psychomotorische Hyperaktivität, emotionale Störung, Nervosität, psychotische Störung, Stimmungsschwankungen, morbide Gedanken, Zwangsstörungen, Persönlichkeitsveränderung/-störung, Ruhelosigkeit, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Lethargie, Paranoia und Suizidverhalten.

Die Prüfung der vorklinischen Daten in den Antworten zeigt, dass Methylphenidat in Tiermodellen Verhaltensveränderungen, hauptsächlich in Form von Hyperaktivität und stereotypem Verhalten, hervorruft.

Aus der Fachliteratur geht auch hervor, dass Methylphenidat psychiatrische Störungen bei Patienten mit ADHD verstärken kann. Es wurde auch auf die Schwierigkeit bei der Feststellung der Auswirkungen von Methylphenidat aufgrund der Komorbidität von ADHD und psychiatrischen Störungen in den meisten Studien hingewiesen.

Eine Prüfung aller vorliegenden Daten ergab, dass die spezifischeren Begriffe „Überfokussierung“ und „repetitives Verhalten“ die beobachtete Wirkung von Methylphenidat widerspiegeln und den Produktinformationen als mögliche unerwünschte Ereignisse hinzugefügt werden sollten. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der laufenden Studie über Suizidverhalten eingereicht, sobald sie verfügbar sind, und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichteten sich, das psychiatrische Endergebnis in einer zukünftigen Langzeitstudie zu untersuchen.

2.4 Auswirkungen auf das Wachstum

In den vorklinischen Studien ergaben sich einige Hinweise auf die Auswirkung von Methylphenidat auf einige Wachstumsparameter, die Geschlechtsreife und verwandte Hormone sowie auf die Entwicklungstoxizität. Die geprüften Studien waren hinsichtlich dieser Befunde jedoch nicht alle einheitlich.

Die abgeschlossenen klinischen Studien lieferten eine Reihe von Schlussfolgerungen zu den Auswirkungen von Methylphenidat auf Wachstum und Geschlechtsreife. Die Fachliteratur zu den Auswirkungen von Methylphenidat auf Wachstum und Geschlechtsreife ist widersprüchlich, aber die laufenden Studien zu Wachstum und Geschlechtsreife dürften aussagekräftige Daten zu solchen möglichen Risiken liefern.

Insgesamt lässt sich der Schluss ziehen, dass der exakte kausale Mechanismus für die Auswirkungen von Methylphenidat auf das Wachstum ungewiss bleibt. Die Produktinformationen aller Methylphenidat enthaltenden Produkte weisen in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Warnhinweise bezüglich dieses Sachverhalts auf. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendeten unterschiedliche Textformulierungen, aber bei den meisten Produkten gab es eine Empfehlung hinsichtlich einer Untersuchung zu Studienbeginn und der Überwachung des Wachstums.

Der CHMP kam daher überein, dass zur Sicherstellung einer Minimierung einer etwaigen Auswirkung auf das Wachstum verbesserte und vereinheitlichte Warnhinweise, Leitlinien zur Überwachung (Häufigkeit der Überwachung, Messmethode) und zu ergreifende Maßnahmen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in die Packungsbeilage aufzunehmen sind. Darüber hinaus verlangte der CHMP die Durchführung neuer Studien zu den Langzeiteinflüssen auf das Wachstum. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben sich hierzu verpflichtet.

2.5 Leukämie

Kürzliche Erkenntnisse aus einer Fallkontrollstudie haben auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer lymphozytären Leukämie bei Anwendung von Methylphenidat hingewiesen, welches die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiter zu untersuchen hatten. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten Daten ein, die den Standpunkt, dass es keine vorklinischen oder klinischen Belege für ein signifikantes karzinogenes Risiko in Zusammenhang mit Methylphenidat gibt, untermauern. Methylphenidat hat bei der Maus in der Leber gewisse Aktivität als nicht-genotoxisches Karzinogen; aus den begrenzten Analysen beim Menschen geht jedoch nicht hervor, dass diese Aktivität auch bei Menschen vorhanden ist, die therapeutischen Dosen ausgesetzt sind.

Die kürzlich veröffentlichte retrospektive Fallkontrollprüfung der Verschreibungsdaten von mehr als 35 000 Patienten ergab für keine der 18 definierten Karzinomstellen eine mittelstarke bzw. starke Assoziation zwischen der Anwendung von Methylphenidat und dem Krebsrisiko bei Kindern. Wie von den Autoren und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert, deutet nur diese eine Studie, ungeachtet der Einschränkungen der Befunde, auf ein mögliches Anzeichen eines Leukämierisikos bei Anwendung von Methylphenidat hin. Eine derzeit noch laufende Zytogenitätsstudie könnte, wenn sie abgeschlossen worden ist, Antworten auf diese Fragestellung liefern. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden die Ergebnisse, sobald sie vorliegen, zur Bewertung einreichen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die aktuellen Initiativen zur weiteren Evaluierung eines Karzinogenitätsrisikos in Verbindung mit Methylphenidat zu befürworten sind.

2.6 Auswirkungen auf die Langzeitbehandlung

Aus einigen eingereichten vorklinischen Daten ging hervor, dass sich eine akute oder eine chronische Behandlung mit Methylphenidat unterschiedlich auf die Expression von Genen auswirken, die an der neuronalen Plastizität beteiligt sind, dass die Anwendung von Methylphenidat bei Jugendlichen und bei Erwachsenen unterschiedliche Auswirkung auf die Expression zentraler Neurotransmitterrezeptoren hat und dass eine Behandlung im Jugendalter das Überleben neuer Gehirnzellen beeinflusst.

Abgesehen von dem Gesichtspunkt des Wachstums fehlen in der EU adäquate klinische oder pharmakoepidemiologische Daten zu den Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Methylphenidat hinsichtlich des kardiovaskulären, zerebrovaskulären, psychiatrischen, karzinogenen Risikos oder anderen Langzeitriskos.

Wie aus der Prüfung der Fachliteratur hervorgeht, ist weithin anerkannt, dass es keine geeignet konzipierten und durchgeführten Studien gibt, welche die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat schlüssig belegen.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichteten sich, die Machbarkeit einer Langzeitstudie zur Entwicklung von Kindern zu untersuchen und einen Studienprüfplan vorzulegen, wie es vom CHMP verlangt wurde.

2.7 Off-Label-Gebrauch/Missbrauch/Abzweigung

Aus den eingereichten Daten ging hervor, welche signifikanten Risiken mit Off-Label-Gebrauch, Missbrauch und Abzweigung verbunden sind. Kumulative Prüfungen ergaben, dass das Arzneimittel bei einem großen Teil der analysierten Fälle nach dem Inverkehrbringen in Indikationen verwendet wurde, die nicht mit ADHD in Zusammenhang standen. Bei einigen davon handelte es sich um Krankheitsbilder, bei denen vor dem Gebrauch von Methylphenidat gewarnt wird oder bei denen Methylphenidat gegenindiziert ist.

Methylphenidat ist nicht bei Patienten indiziert, die möglicherweise einige Symptome einer ADHD aufweisen, aber nicht formell diagnostiziert wurden. Daher ist es erforderlich, die Produktinformationen zu verdeutlichen und den verschreibenden Ärzten Leitlinien über die korrekte Anwendung zu geben. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben sich verpflichtet, Aufklärungsmaterial als Leitlinie für die verschreibenden Ärzte zu verteilen. Darüber hinaus haben sich die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend der Anforderung seitens des CHMP zur Durchführung von Arzneimittelgebrauchsstudien (Drug Utilisation Studies; DUS) in allen Mitgliedstaaten der EU verpflichtet, um den Grad des Missbrauchs zu untersuchen.

2.8 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat enthaltenden Produkten während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde vom CHMO bewertet und im Dezember 2008 in der Arbeitsgruppe Sicherheit (SWP) weiter erörtert. Generell gibt es keine Anzeichen einer Teratogenität bei Tieren. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde entsprechend geändert.

3. Allgemeine Diskussion und Schlussfolgerungen zur Sicherheit

In dieser wissenschaftlichen Bewertung von Methylphenidat wurden die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Studien, vorklinischen Studien, Spontanmeldungen und der veröffentlichten Literatur berücksichtigt.

Das Hauptziel war die Bewertung des kardiovaskulären Risikos des Produktes bei Kindern, jedoch wurden darüber hinaus auch noch andere Risiken bewertet: das zerebrovaskuläre Risiko, die Auswirkungen auf das Wachstum und die Langzeitbehandlung, das psychiatrische Risiko und ein potenzielles Leukämierisiko.

Im Anschluss an die Diskussionen im CHMP wurde vereinbart, dass Langzeitdaten über eine mögliche Wirkung von Methylphenidat auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse noch fehlen. Darüber hinaus sind weitere Daten erforderlich, um das psychiatrische Endergebnis sowie die Auswirkung auf das Wachstum und die Entwicklung von Kindern zu bewerten. Diese Informationen müssen den verschreibenden Ärzten und der Öffentlichkeit somit durch Verdeutlichung der Formulierung der Produktinformationen klar gemacht werden. Derzeit laufen klinische Studien, welche diese Sachverhalte untersuchen, und die Abschlussberichte werden bei den Regulierungsbehörden eingereicht. Darüber hinaus verpflichteten sich die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Untersuchung der Langzeitauswirkung auf die Entwicklung von Kindern. Diesbezüglich werden auch laufende Studien zur Geschlechtsreife neue Daten liefern.

Was Suizidverhalten anbelangt, so verpflichteten sich die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, den aktuellen Kenntnisstand heranzuziehen und eine Metaanalyse der vorliegenden Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien durchzuführen.

Außerdem müssen Risikominimierungsmaßnahmen vorhanden sein, um mögliche Risiken kontinuierlich zu identifizieren und zu evaluieren. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben sich hierzu verpflichtet.

Die Schlussfolgerungen aus dieser Bewertung führten zu einem Vorschlag des CHMP zur Verdeutlichung und Vereinheitlichung der jeweiligen Produktinformationen, einschließlich einer Überwachung vor und nach der Behandlung, der Aktualisierung der Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die sich auf die Gegenanzeigen und Warnhinweise beziehen, der Vereinheitlichung der Hinweise auf unerwünschte Reaktionen, der Überprüfung der Dosierung und der Anwendung und der Aktualisierung der Hinweise der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Die für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Aktualisierungen galten auch für die Packungsbeilage. Die Packungsbeilage wird hinsichtlich ihrer Lesbarkeit für den Anwender geprüft, und die Ergebnisse werden bei den Regulierungsbehörden eingereicht.

Darüber hinaus wird die Vereinheitlichung der Einreichung der regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) und der Risikomanagementpläne (RMP) durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewährleistet, dass die Sicherheitsinformationen über die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) von den Mitgliedstaaten gleichzeitig bewertet werden und die Kontinuität der Vereinheitlichung sichergestellt ist.

4. Nutzen/Risiko

Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Methylphenidat enthaltende Produkte bei der Behandlung von ADHD bei Kindern ab sechs Jahren als günstig erachtet wird, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Übereinstimmung mit den Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage (in Anhang III aufgeführt) für die in Anhang I genannten Arzneimittel.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte die von der Europäischen Kommission gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, beantragte Befassung für Arzneimittel, die Methylphenidat enthalten.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle zur Sicherheit der Methylphenidat enthaltenden Produkten eingereichten verfügbaren Daten.
- Der Ausschuss berücksichtigte das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Methylphenidat enthaltenden Arzneimitteln bei der Behandlung von ADHD bei Kindern ab 6 Jahren und bei Heranwachsenden in der EU. Dies schloss die Bewertung der Auswirkungen des Risikos kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und psychiatrischer Erkrankungen auf das Nutzen/Risiko-Gleichgewicht ein. Außerdem wurden das Karzinogenitätsrisiko, die Auswirkungen auf das Wachstum und die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung geprüft.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Fachinformationen aller Methylphenidat enthaltenden Produkte die gleichen Sicherheitshinweise enthalten sollten, und empfahl daher die Vereinheitlichung relevanter Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen. Darüber hinaus sollten auch die Risikomanagementpläne für diese Produkte vereinheitlicht werden.

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für welche die Änderungen der maßgeblichen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III aufgeführt sind, empfohlen.

ANHANG III

**ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der 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 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 Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere 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, Art und Dauer der Anwendung

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

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

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

Laufende Überwachung

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

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

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

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen.

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

Die Tageshöchstdosis von Methylphenidat ist [national auszufüllen].

{Der Zulassungsinhaber soll den Dosierungsvergleich (zwischen den Formulierungen) und die Dosierungsschritte der Titration beschreiben, die für die Formulierung und die Stärke seines eigenen Methylphenidatproduktes relevant sind, in jeder Methylphenidat-SPC in der EU.}

Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern- und Heranwachsenden

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

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

Erwachsene

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

Ältere Patienten

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

Kinder unter 6 Jahren

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden

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

Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise

während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei Erwachsenen

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

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

Herz-Kreislaufstatus

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

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. **Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.** Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist.

Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden.

Die Anwendung von Methylphenidat ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, **wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

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

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

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

Zerebrovaskuläre Störungen

Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskulären Bedingungen, unter denen die Methylphenidat-Anwendung kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Methylphenidat untersucht werden.

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Methylphenidat-Behandlung neue neurologische Symptome entwickelt, die einer zerebralen Ischämie entsprechen. Zu diesen Symptomen können schwere Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen von Koordination, Sehen, Sprechen, Sprache oder Gedächtnis zählen.

Die Behandlung mit Methylphenidat ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

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

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

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

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

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

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat, sollten strikt auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären.

Suizidalität

Patienten, bei denen während der ADHS-Behandlung Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sollten sofort von ihrem Arzt beurteilt werden. Es sollte eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zu Grunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Tics

Methylphenidat wurden mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet. Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Kinder sollten vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen. **Die Überwachung sollte bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung erfolgen.**

Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit

Methylphenidat wird mit der Verschlimmerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht. Die klinische Bewertung von Angst- und Spannungszuständen oder Agitiertheit sollte der Anwendung von Methylphenidat vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome hin untersucht werden.**

Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehandelter Bipolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/-manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. **Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz 'Psychiatrische Erkrankungen' und Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.**

Wachstum

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet.

Die Wirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Größe und das endgültige Gewicht sind zur Zeit unbekannt und werden untersucht.

Das Wachstum sollte während einer Methylphenidat-Therapie überwacht werden. Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten entsprechend dem Alter des Kindes überwacht und mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergröße bzw. Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.

Krampfanfälle

Methylphenidat darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Methylphenidat kann die Krampfschwelle senken, sowohl bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese als auch bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und in seltenen Fällen auch bei Patienten, die weder Krampfanfälle noch EEG-Auffälligkeiten in der Anamnese haben. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Methylphenidat abgesetzt werden.

Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

Patienten sollten sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch von Methylphenidat überwacht werden.

Wegen des Potentials von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung sollte Methylphenidat bei Patienten mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden.

Chronischer Missbrauch von Methylphenidat kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit abnormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Abusus kann es zu offenen psychotischen Episoden kommen.

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

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

Absetzen

Eine sorgfältige Überwachung ist beim Absetzen des Arzneimittels erforderlich, da es dabei zur Demaskierung sowohl von Depressionen als auch von chronischer Überaktivität kommen kann. Einige Patienten benötigen möglicherweise Nachuntersuchungen über einen längeren Zeitraum.

Während des Absetzens nach missbräuchlicher Anwendung ist eine sorgfältige Überwachung notwendig, da es zu schweren Depressionen kommen kann.

Müdigkeit

Methylphenidat sollte nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungszuständen angewendet werden.

Sonstige Bestandteile: Galactose-/Sucrose-Intoleranz {ist national auszufüllen}

Dieses Arzneimittel enthält Laktose: Patienten mit den seltenen Problemen einer hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten kein Methylphenidat einnehmen.

Das Arzneimittel enthält Sucrose (Saccharose): Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Methylphenidat nicht einnehmen.

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

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

Drogenscreening

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

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Hämatologische Effekte

Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Methylphenidat ist nicht vollständig bekannt. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken.

Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion {ist national auszufüllen}

Da die {Markenname} Tablette nicht verformbar ist und ihre Form sich auch im Gastrointestinaltrakt (GI) nicht nennenswert anpasst, sollte sie normalerweise nicht verabreicht werden bei Patienten mit vorbestehenden schweren GI-Verengungen (pathologisch oder künstlich) oder bei Patienten mit Dysphagie oder bei Patienten, die deutliche Schwierigkeiten mit Tabletten-Schlucken haben. Es wurden seltene Berichte von Patienten mit obstruktiven Symptomen bei bekannten Verengungen in Verbindung mit der Einnahme von nichtdeformierbaren Arzneimitteln mit verzögerter Freisetzung bekannt.

Wegen der verzögerten Wirkstoff-Freisetzung der Tablette, {Markenname} sollte diese nur bei Patienten angewendet werden, die die Tablette als Ganzes schlucken können. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass {Markenname} ungeteilt mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt werden muss. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut, geteilt oder zerkleinert werden. Der Wirkstoff ist in einer nichtabsorbierbaren Hülle enthalten, entwickelt für eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes. Die Tablettenhülle wird vom Körper ausgeschieden; Patienten sollten nicht beunruhigt sein, wenn sie in ihrem Stuhl etwas Tablettenähnliches erkennen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es ist nicht bekannt, wie Methylphenidat die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln, besonders bei solchen mit enger therapeutischer Breite angewendet wird.

Methylphenidat wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß von Cytochrom P450 abgebaut. Induktoren oder Hemmer des Cytochroms P450 haben voraussichtlich keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat. Umgekehrt hemmen die d- und l-Enantiomere von Methylphenidat das Cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.

Es liegen jedoch Berichte mit Hinweisen vor, dass Methylphenidat den Metabolismus von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren) hemmen kann. Bei Beginn oder Absetzen einer Methylphenidat-Therapie kann es erforderlich werden, die Dosis dieser Mittel, die bereits genommen werden, anzupassen und die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma zu bestimmen (bzw. bei Cumarin die Koagulationszeiten).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Mittel

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

Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen

Vorsicht ist geboten, wenn mit Methylphenidat behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (s.a. die Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 2 Wochen) mit nicht-selektiven, irreversiblen MAO-Hemmern behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung mit Alkohol

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

Anwendung mit halogenierten Narkotika

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clonidin wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich des plötzlichen Todes gemeldet. Die Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob 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 stillende Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen | | | | | |
|---|----------------|-----------------|---|--------|---|---------------|
| | Häufigkeiten | | | | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr Selten | Nicht bekannt |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Nasopharyngitis | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura | Pancytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeitsreaktionen wie angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, | | | |

| Systemorgan- klasse | Nebenwirkungen | | | | | |
|---|-----------------------------|---|--|--|---|--|
| | Häufigkeiten | | | | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr Selten | Nicht bekannt |
| | | | Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash und Hautausschläge | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* | | Anorexie, Appetitverlust, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern* | | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen* | Schlaflosigkeit, Nervosität | Anorexia, Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, Abnormes Verhalten | psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ruhelosigkeit, Weinerlichkeit, Tics* oder Verschlechterung bestehender Ticks des Tourette-Syndrom*, Hypervigilanz, Schlafstörungen, | Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen | Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren | Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, <u>Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen</u> |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz | Sedierung, Tremor | | Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch-neurolo- | Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, |

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|---|---------------------------------|--|---|--|
| | Häufigkeiten | | | | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr Selten | Nicht bekannt |
| | | | | | gische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist). | zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle*, Migräne |
| Augenerkrankungen | | | Diplopie, verschwommenes Sehen, | Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen | | |
| Herzerkrankungen* | | Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen, | Brustschmerzen | Angina pectoris | Herzstillstand, Myokardinfarkt | supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen |
| Gefäßkrankungen* | | Hypertonie | | | Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte, Raynaud-Syndrom | |
| Erkrankungen der Atemwege, | | Husten, Rachen- und Kehlkopfschm | Dyspnoe | | | |

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen | | | | | |
|---|----------------|---|--|--|--|---------------|
| | Häufigkeiten | | | | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr Selten | Nicht bekannt |
| des Brust- raums und Media- stinums | | erzen | | | | |
| Erkrankun- gen des Gastro- intestinal- trakts | | Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen. [ist national auszufüllen] „Diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen“ Mundtrockenheit | Obstipation | | | |
| Leber- und Gallen- erkrankun- gen | | | erhöhte Leberenzymwerte | | Abnormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma | |
| Erkrankun- gen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes | | Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria | angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppige Erkrankungen | Hyperhidrose, fleckiger Ausschlag, Erythem | Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittel-exanthem | |
| Skelettmus- kulatur-, Bindegewe- bs- und Knochener- krankun- gen | | Arthralgie | Myalgie, Muskelzuckungen | | Muskelkrämpfe | |
| Erkrankun- gen der Niere und Harnwege | | | Hämaturie | | | |

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen | | | | | |
|--|----------------|---|-------------------------------------|--------------|--|--------------------------------|
| | Häufigkeiten | | | | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr Selten | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | Gynäkomastie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern* | Brustschmerzen, Müdigkeit | | Plötzlicher Herztod* | Brustbeschwerden, Hyperpyrexie |
| Untersuchungen | | Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust* | Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzyme | | erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch | |

* Siehe Abschnitt 4.4:

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzende Anteil der Methylphenidat-Formulierung berücksichtigt werden.

Anzeichen und Symptome:

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

Behandlung:

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosierung.

Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzung und vor äußeren Stimuli geschützt werden, die die bereits vorhandene Überstimulation noch verschlimmern könnten. Wenn die Anzeichen und Symptome nicht zu schwerwiegend sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Vor Durchführung der Magenspülung müssen Agitiertheit und Anfälle ggf. unter Kontrolle gebracht und die Atemwege freigehalten werden. Andere Maßnahmen zur Entgiftung des Darms sind die Verabreichung von Aktivkohle und eines

Abführmittels. Bei Auftreten einer schweren Intoxikation ist vor Einleitung der Magenspülung eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.

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

Die Wirksamkeit einer Peritoneal-Dialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Überdosierung von Methylphenidat ist nicht nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zu Karzinogenität

In Lebenszeitstudien zur Karzinogenität mit Ratten und Mäusen wurde nur bei männlichen Mäusen eine vermehrte Anzahl von malignen Lebertumoren festgestellt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

Methylphenidat beeinflusste nicht die Reproduktionsleistung oder die Fertilität wenn in gering mehrfach erhöhter Menge der klinische Dosis verabreicht.

Schwangerschaft-Embryonale/Fötale Entwicklung

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

PACKUNGSBEILAGE

...[]...

1. WAS IST METHYLPHENIDAT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

...[]...

Methylphenidat wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet, wenn andere nicht-pharmakologische Maßnahmen allein sich als unzureichend erwiesen haben.

Methylphenidat sollte zusammen mit anderen Formen der Behandlung als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet werden. Ein umfassendes Behandlungsprogramm beinhaltet in der Regel psychologische, erzieherische und soziale Maßnahmen ebenso wie eine Arzneimitteltherapie und hat zum Ziel, Kinder mit ADHS, bei denen Symptome wie seit längerem bestehende kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis schwere Hyperaktivität, leichte neurologische Zeichen und ein anormales Elektroenzephalogramm (EEG) vorliegen, zu stabilisieren. Das Lernen kann, muss aber nicht beeinträchtigt sein. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Eine angemessene Diagnose erfordert den Einsatz von medizinischen und spezialisierten psychologischen, pädagogischen und sozialen Ressourcen.

Methylphenidat darf nur von einem Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen verordnet und unter dessen Aufsicht angewendet werden

Die Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS angezeigt, und die Entscheidung zur Anwendung des Arzneimittels muss sich auf eine sehr gründliche Beurteilung des Schweregrades und der Chronizität der Symptome des Kindes in Abhängigkeit vom Alter des Kindes stützen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte stets auf diese Weise gemäß der zugelassenen Indikation und in Übereinstimmung mit den Verschreibungs-/Diagnoseleitlinien erfolgen.

...[]...

2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Methylphenidat beachten?

...[]...

Methylphenidat darf nicht eingenommen werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- allergisch (überempfindlich) gegen Methylphenidat oder einen der sonstigen Bestandteile von Methylphenidat sind.
- ein Glaukom (erhöhten Augeninnendruck) haben.
- ein Phäochromozytom (einen Tumor der Nebenniere) haben.
- sogenannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) gegen Depressionen einnehmen oder in den letzten 14 Tagen solche Medikamente eingenommen haben.
- Schilddrüsenprobleme haben.
- an Anorexia nervosa oder anorektischen Störungen leiden.
- an Depression, Stimmungsstörungen, Manie leiden oder Selbstmordgedanken haben.
- an psychotischen Symptomen, Schizophrenie oder psychopathischer/Borderline-Persönlichkeitsstörung leiden.
- an einer schweren und episodischen bipolaren (affektiven) Störung (vom Typ I) leiden oder früher gelitten haben.
- Herzprobleme wie z. B. einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Herzrhythmusstörungen, Schmerzen und Beschwerden im Brustkorb, Herzinsuffizienz, Herzerkrankung oder schwerwiegende Probleme in Bezug auf die Struktur oder Funktion des Herzens, die bereits bei der Geburt bestanden, haben.
- einen sehr hohen Blutdruck oder eine Verengung der Blutgefäße haben, die möglicherweise zu Schmerzen in den Armen und Beinen führt.
- eine zerebrovaskuläre Erkrankung wie z. B. einen Schlaganfall, ein Hirnaneurysma oder Gefäßanomalien, einschließlich zerebrale Vaskulitis (Hirngefäßentzündung) hatten.

Methylphenidat ist nicht für die Anwendung bei Erwachsenen mit ADHS zugelassen.

Methylphenidat sollte Kindern unter 6 Jahren oder älteren Menschen nicht verabreicht werden, da die Sicherheit und der Nutzen der Anwendung in diesen Altersgruppen nicht belegt sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Methylphenidat ist erforderlich, und sprechen Sie mit einem Arzt, wenn Sie bzw. Ihr Kind

- diese Tabletten länger als 12 Monate einnehmen sollen (siehe Abschnitt 3 unten zur Langzeitanwendung).
- in die Pubertät (Jugendalter) kommen.
- im Begriff stehen, Methylphenidat abzusetzen, da Ihr Arzt Ihr Kind auf eine Depression überwachen will.
- eine Herzkrankheit oder ein anderes schwerwiegendes Herzproblem haben.
- Anfälle (Krampfanfälle, Epilepsie) oder anormale EEGs (Elektroenzephalogramme, Hirnstromaufzeichnungen) hatten.
- hohen Blutdruck haben.
- Leber- oder Nierenprobleme haben.
- an psychiatrischen Erkrankungen leiden.
- motorische oder verbale Tics (schwer zu kontrollierendes wiederholtes Zucken von Körperteilen oder wiederholtes Ausstoßen bestimmter Laute oder Wörter) haben.
- Dinge sehen, hören oder fühlen, die nicht da sind (Halluzinationen).
- Dinge glauben, die nicht real sind (Wahnvorstellungen).
- ungewöhnlich misstrauisch sind (Paranoia).
- Stimmungsschwankungen wie z. B. einen Wechsel zwischen rasenden oder impulsiven Gedanken und Reizbarkeit oder emotionalem und sozialem Rückzug durchleben.
- Suizidgedanken hegen oder Suizidhandlungen begehen.
- sich niedergeschlagen oder schuldig fühlen.
- rastlos, ängstlich oder angespannt sind.
- neu auftretendes oder sich verschlimmerndes aggressives oder feinseliges Verhalten zeigen.

Informieren Sie den Arzt vor der Behandlung, wenn eines der oben genannten Zustandsbilder oder Symptome auf Sie bzw. Ihr Kind zutrifft.

Überprüfungen durch Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat:

Damit Ihr Arzt feststellen kann, ob Methylphenidat das richtige Medikament für Sie bzw. Ihr Kind ist, spricht Ihr Arzt über Folgendes mit Ihnen:

- über eventuelle Medikamente, die Sie bzw. Ihr Kind einnehmen.
- über eventuelle andere Erkrankungen (wie z. B. Herzleiden), die Sie, Ihr Kind oder Familienangehörige haben.
- ob es in der Vergangenheit plötzliche unerklärbare Todesfälle in der Familie gegeben hat.
- wie Sie bzw. Ihr Kind sich fühlen, z. B. ob Sie sich seelisch aufgewühlt fühlen, seltsame Gedanken haben, oder ob Sie früher solche Gefühle hatten.
- über eventuelle psychische/psychiatrische Probleme oder Verhaltensstörungen, an denen Sie bzw. Ihr Kind oder andere Familienangehörige leiden oder früher gelitten haben. Ihr Arzt versucht insbesondere herauszufinden, ob Sie bzw. Ihr Kind ein erhöhtes Risiko für eine bipolare (affektive) Störung haben, wozu auch das Erheben der psychiatrischen Vorgeschichte wie etwa Selbstmord, bipolare Störung und Depressionen in der Familienvorgeschichte gehört.
- der Arzt misst Ihre Größe und Ihr Gewicht, Ihre Herzfrequenz und Ihren Blutdruck bzw. den Ihres Kindes und zeichnet die Werte in einem Diagramm auf.
- ob jemand in Ihrer Familie Tics hat oder hatte.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt alle diese Informationen geben, damit er abschätzen kann, ob Methylphenidat das richtige Medikament für Sie bzw. Ihr Kind ist. Ihr Arzt kann zu dem Schluss kommen, dass weitere medizinische Untersuchungen bei Ihnen bzw. Ihrem Kind erforderlich sind, bevor Sie bzw. Ihr Kind das Medikament einnehmen.

Bei Einnahme von Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Medikamente einnehmen, kann Methylphenidat die Wirkung solcher Medikamente beeinflussen oder Nebenwirkungen hervorrufen. Falls Sie bzw. Ihr Kind eines der folgenden Medikamente einnehmen, sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, bevor Sie Methylphenidat einnehmen bzw. geben:

- nichtselektive, irreversible Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer (zur Behandlung von Depressionen)
- Vasopressoren (Medikamente, die den Blutdruck erhöhen können)
- Medikamente zur Blutdrucksenkung, z. B. Clonidin, Guanethidin, Verapamil, Propranolol usw.
- einige Husten- und Erkältungsmittel, die Bestandteile enthalten, welche den Blutdruck beeinflussen können, weshalb es wichtig ist, den Apotheker zu fragen, wenn Sie eines dieser Medikamente kaufen
- Medikamente gegen Depressionen, wie z. B. Amitriptylin, Imipramin, Fluoxetin und Paroxetin
- Medikamente gegen Epilepsie (Antikonvulsiva), wie z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon usw.
- Medikamente, die das Blut verdünnen, um Blutgerinnseln vorzubeugen (wie z. B. Warfarin)
- dopaminerge Medikamente, einschließlich Antipsychotika.

Wenn eine Operation unter Verwendung eines halogenierten Narkotikums (eine bestimmte Art von Narkosemittel) geplant ist, sollten Sie bzw. Ihr Kind Methylphenidat am Operationstag nicht einnehmen, da das Risiko eines plötzlichen Blutdruckanstiegs während der Operation besteht.

Drogentests

Dieses Medikament kann bei Tests auf Drogengebrauch ein positives Ergebnis liefern.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines der Medikamente, die Sie bzw. Ihr Kind einnehmen, zu den oben aufgelisteten Medikamenten zählt, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Methylphenidat einnehmen bzw. geben.

{Zur Aufnahme in die Packungsbeilage von Methylphenidat-Formulierungen ohne veränderte Wirkstofffreisetzung:}

„Bei Einnahme von Methylphenidat zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Einnahme von Methylphenidat zusammen mit Nahrungsmitteln kann helfen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen zu lindern.“

Bei Einnahme von Methylphenidat zusammen mit Alkohol

Sie bzw. Ihr Kind dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels keinen Alkohol trinken, weil Alkohol die Nebenwirkungen dieses Arzneimittels verschlimmern kann. Denken Sie daran, dass einige Nahrungsmittel und Medikamente Alkohol enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Anwendung von Methylphenidat, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- sexuell aktiv sind. Ihr Arzt wird über Empfängnisverhütung mit Ihnen sprechen.
- schwanger sind oder glauben, dass Sie bzw. Ihr Kind schwanger sein könnten. Ihr Arzt entscheidet dann, ob Sie bzw. Ihre Tochter Methylphenidat einnehmen sollten.
- stillen oder vorhaben zu stillen. Es gibt begrenzte Hinweise darauf, dass Methylphenidat in die menschliche Muttermilch übergeht. Deshalb entscheidet Ihr Arzt, ob Sie bzw. Ihre Tochter während der Einnahme von Methylphenidat stillen sollten.

Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Methylphenidat kann es zu Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen kommen. Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, können bestimmte Aktivitäten wie z. B. Autofahren, das Bedienen von Maschinen, Radfahren oder das Klettern auf Bäume gefährlich sein, solange Sie nicht sicher sind, dass Sie bzw. Ihr Kind nicht davon betroffen sind.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methylphenidat

{Ist national auszufüllen}

...[]...

3. WIE IST METHYLPHENIDAT <EINZUNEHMEN><ANZUWENDEN>?

...[]...

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, bei jeder Dosisänderung und danach mindestens alle 6 Monate oder bei jedem Arztbesuch führt Ihr Arzt verschiedene Untersuchungen durch, um sicherzustellen, dass Methylphenidat nach wie vor annehmbar sicher und wirksam ist. Diese Untersuchungen umfassen:

- die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz und die Aufzeichnung dieser Daten in einem Diagramm bei jeder Dosisänderung und danach mindestens alle sechs Monate oder bei jedem Arztbesuch.

- die Messung von Größe, Gewicht und Appetit und die Aufzeichnung dieser Daten in einem Diagramm bei jeder Dosisänderung und danach mindestens alle sechs Monate oder bei jedem Arztbesuch.
- die Überwachung auf psychiatrische Symptome bei jeder Dosisänderung und danach mindestens alle sechs Monate oder bei jedem Arztbesuch.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Sie sollte mit der niedrigstmöglichen Dosis begonnen werden.

<Nehmen><Wenden> Sie Methylphenidat immer genau nach Anweisung des Arztes <ein><an>. Bitte fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. <Die übliche Dosis beträgt...>

Wenn Sie bzw. Ihr Kind sich mit diesem Medikament nicht besser fühlen, kann Ihr Arzt entscheiden, dass eine andere Behandlung erforderlich ist. Sprechen Sie mit dem Arzt, wenn sich der Zustand Ihres Kindes nach einmonatiger Behandlung mit Methylphenidat nicht gebessert hat.

Langzeitbehandlung

Die Behandlung mit Methylphenidat muss nicht unbegrenzt durchgeführt werden. Wenn Methylphenidat länger als ein Jahr eingenommen wird, sollte der Arzt die Behandlung mit Methylphenidat einmal jährlich für kurze Zeit absetzen, um festzustellen, ob das Medikament noch notwendig ist. Sie bzw. Ihr Kind können auch weiterhin einen Nutzen feststellen, wenn Methylphenidat entweder vorübergehend oder endgültig abgesetzt wird. Dies kann in den Schulferien versucht werden.

Patienten unter Langzeittherapie (d. h. über 12 Monate) müssen laufend sorgfältig überwacht werden, vor allem auf Herz-Kreislauf-Zustand, Wachstum, Appetit und die Entwicklung neuer oder eine Verschlimmerung vorbestehender psychiatrischer Symptome.

Missbrauch

Ihr Kind sollte auf die Gefahr einer Entwendung, falschen Verwendung und eines Missbrauchs von Methylphenidat überwacht werden. Ein langfristiger Missbrauch von Methylphenidat kann zu ausgeprägter Toleranz, psychischer Abhängigkeit, auffälligem Verhalten und psychotischen Episoden führen. Dieses Medikament ist nur für Sie bzw. Ihr Kind bestimmt. Es muss von einem Arzt verordnet werden und darf deshalb an niemand anderen weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Ihr Kind.

Wenn Sie eine größere Menge von Methylphenidat <eingenommen><angewendet> haben, als Sie sollten

Wenn Sie bzw. Ihr Kind zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses und sagen Sie, wie viele Tabletten eingenommen wurden.

Anzeichen einer Überdosierung sind: Erbrechen, Unruhe, Zittern, verstärkte unkontrollierte Bewegungen, Muskelzuckungen, Krampfanfälle (möglicherweise mit anschließendem Koma), extremes Hochgefühl, Verwirrtheit (schwere Konfusion), Halluzinationen (Sehen, Fühlen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich da sind), Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, hohes Fieber, Veränderungen des Herzschlags (langsam, schnell oder unregelmäßig), Bluthochdruck, erweiterte Pupillen sowie Nasen- und Mundtrockenheit.

Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> von Methylphenidat vergessen haben

<Sie bzw. Ihr Kind sollten die nächste Dosis einnehmen, wenn sie fällig ist. Nehmen Sie keinesfalls die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.>

Wenn Sie die <Einnahme><Anwendung> von Methylphenidat abbrechen

Die Verabreichung der Tabletten sollte nicht schlagartig abgebrochen werden. Sie sollten die Anweisungen Ihres Arztes genau einhalten. Während des Absetzens ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, da das Absetzen eine Depression sowie eine chronische Überaktivität demaskieren kann.

<Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.>

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Methylphenidat Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nebenwirkung auftritt, wird wie folgt angegeben:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten)

Häufig (bei mehr als 1 von 100 Patienten und weniger als 1 von 10 Patienten)

Gelegentlich (bei mehr als 1 von 1 000 Patienten und weniger als 1 von 100 Patienten)

Selten (bei mehr als 1 von 10 000 Patienten und weniger als 1 von 1 000 Patienten)

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10 000 Patienten)

Unbekannt (Häufigkeit kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Nervosität, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.

Einige Nebenwirkungen können **schwerwiegend** sein. Wenn Sie an einer der folgenden Nebenwirkungen leiden oder deswegen beunruhigt sind, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker:**

- starke Veränderungen der Stimmung oder der Persönlichkeit
- Manie
- psychotische Störungen, einschließlich optischer, taktiler oder akustischer Halluzinationen oder Wahnvorstellungen
- Palpitationen, unerklärbare Ohnmacht, Thoraxschmerzen, Kurzatmigkeit (diese Symptome können manchmal Anzeichen einer Herzkrankheit sein)
- Lähmung oder Beeinträchtigung von Bewegungen oder des Sehens, Sprachschwierigkeiten (könnten Symptome einer zerebralen Vaskulitis sein).

Auswirkungen auf Wachstum und Reifung

Bei längerer Anwendung kann Methylphenidat bei einigen Kindern eine Wachstumsverzögerung (verminderte Gewichts- und/oder Größenzunahme) verursachen. Ihr Arzt überwacht deshalb sorgfältig Ihre Größe und Ihr Gewicht bzw. das Ihres Kindes und wie gut Sie bzw. Ihr Kind essen. Wenn Sie bzw. Ihr Kind nicht normal wachsen oder zunehmen, kann Ihre Behandlung bzw. die Behandlung Ihres Kindes mit Methylphenidat für kurze Zeit unterbrochen werden.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

Unbekannt: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrschwellung, bullöse (mit Blasenbildung einhergehende) Hauterkrankungen, exfoliative (schuppende) Hauterkrankungen, Urtikaria (Nesselausschlag), Juckreiz, Hautausschläge und Eruptionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Anorexie, verminderter Appetit, mäßig verringerte Gewichts- und Größenzunahme bei längerer Anwendung bei Kindern*

Psychiatrische Erkrankungen*

Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität

Häufig: Anorexie, Affektlabilität, Aggression*, Unruhe*, Angst*, Depression*, Reizbarkeit, anormales Verhalten

Gelegentlich: psychotische Störungen*, akustische, optische und taktile Halluzinationen*, Wut, Selbstmordgedanken*, Stimmungsänderungen, Stimmungsschwankungen, Rastlosigkeit, Weinerlichkeit, Tics*, Verschlimmerung von vorbestehenden Tics oder Tourette-Syndrom*, Hypervigilanz, Schlafstörung

Selten: Manie*, Orientierungslosigkeit, Libidostörung

Sehr selten: Selbstmordversuch (einschließlich vollendeter Selbstmord)*, vorübergehende depressive Verstimmung*, anormales Denken, Apathie, stereotype (krankhaft häufig wiederholte)

Verhaltensweisen, Überfokussierung

Unbekannt: Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrtheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Sedierung, Tremor

Sehr selten: Krampfanfälle, choreo-athetoide Bewegungen, reversibles ischämisches neurologisches Defizit,

neuroleptisches malignes Syndrom (NMS; die Meldungen waren schlecht dokumentiert, und in den meisten Fällen erhielten die Patienten auch andere Medikamente, weshalb die Rolle von Methylphenidat unklar ist).

Unbekannt: zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, Schlaganfälle, zerebrale Arteriitis, Hirngefäßverschluss), Grand-Mal-Anfälle*, Migräne

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen

Selten: Probleme mit der Augenakkommodation, Mydriasis, Sehstörungen

Herzerkrankungen*

Häufig: Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Thoraxschmerzen

Selten: Angina pectoris

Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt

Unbekannt: supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen

Gefäßerkrankungen*

Häufig: Hypertonie

Gelegentlich:

Sehr selten: zerebrale Arteriitis und/oder Hirngefäßverschluss, periphere Kälte, Raynaud-Phänomen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen – *{zur Aufnahme in die Packungsbeilage von Formulierungen ohne veränderte Wirkstofffreisetzung:}* „diese treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf und können durch Einnahme mit einer Mahlzeit gelindert werden“, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Verstopfung

Erkrankungen der Leber und Galle

Gelegentlich: Anstieg von Leberenzymen

Sehr selten: gestörte Leberfunktion, einschließlich hepatisches Koma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria

Gelegentlich: angioneurotisches Ödem, bullöse Hauterkrankungen, exfoliative Hauterkrankungen

Selten: Hyperhidrosis, makulärer Hautausschlag, Erythem

Sehr selten: Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem

Erkrankungen des Bewegungsapparats, Bindegewebes und der Knochen

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Myalgie, Muskelzucken

Sehr selten: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Pyrexie, Wachstumsverzögerung unter längerer Anwendung bei Kindern*

Gelegentlich: Thoraxschmerzen, Müdigkeit

Sehr selten: plötzlicher Herztod*

Unbekannt: Thoraxbeschwerden, Hyperpyrexie

Untersuchungen

Häufig: Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (meist eine Erhöhung)*, Gewichtsabnahme*

Gelegentlich: Herzgeräusch*, erhöhte Leberenzyme

Sehr selten: erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte

Thrombozytenzahl, anormale Zahl der weißen Blutkörperchen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

...[]...

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die gegebenenfalls vom Referenzmitgliedstaat koordinierten nationalen zuständigen Behörden stellen sicher, dass von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Bedingungen erfüllt werden:

Produktinformation

Packungsbeilage

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinheitlichen die relevante Formulierung der Packungsbeilage entsprechend den in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Änderungen. Die vom CHMP vereinbarte Formulierung der Packungsbeilage ist zu überarbeiten, um die Lesbarkeit für die Patienten zu verbessern, und wird anschließend vom Anwender geprüft.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Auswirkungen

Studiendesign mit folgenden Zielen:

- 1) Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Arzneimitteln gegen ADHD und dem Risiko einer schwerwiegenden kardiovaskulären Krankheit bei Kindern und Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen im Alter von 2 bis 24 Jahren;
- 2) Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Arzneimitteln gegen ADHD und dem Risiko einer schwerwiegenden kardiovaskulären Krankheit bei Erwachsenen im Alter von 25 bis 64 Jahren; und
- 3) Durchführung von Zusatzanalysen, die für die Entscheidungsträger wie Ärzte, staatliche Krankenversicherungsprogramme, wie z. B. Medicaid in den Vereinigten Staaten, und Eltern/Patienten relevant sind.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prüfen den Abschlussbericht der Studie, sobald dieser veröffentlicht ist, und aktualisieren den zentralen RMP und sofern erforderlich die zentrale Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/die Packungsbeilage, um das Prüfergebnis wiederzugeben.

Zytogenität

Studie CRIT124D2201 „Eine offene behandlungskontrollierte Verhaltensuntersuchung der Auswirkungen von Retard-Methylphenidat (Ritalin LA) auf die Häufigkeit zytogenetischer Anomalien bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung“. Der zentrale RMP und gegebenenfalls die zentrale Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/die Packungsbeilage sind entsprechend den Ergebnissen dieser Studie zu aktualisieren.

Studie NCT 00341029 „Messung zytogenetischer Endpunkte bei Lymphozyten von Kindern unter Behandlung mit Methylphenidat oder Adderall, bei denen die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) diagnostiziert wurde“, die vom US-amerikanischen National Institute of Environmental Health Sciences in Zusammenarbeit mit der FDA durchgeführt wurde. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prüfen den Abschlussbericht der Studie, sobald dieser veröffentlicht ist, und aktualisieren den zentralen RMP und sofern erforderlich die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/die Packungsbeilage, um das Prüfergebnis wiederzugeben.

Wachstum, Entwicklung und Geschlechtsreife

MTA-Studie. „Auswirkungen einer Stimulansmedikation auf das Wachstum in der MTA (Multimodale Behandlungsstudie bei ADHD)“, von der MTA Cooperative Group durchgeführte Nachuntersuchung. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prüfen den Abschlussbericht der Studie,

sobald dieser veröffentlicht ist, und aktualisieren den RMP und sofern erforderlich die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/die Packungsbeilage, um das Prüfergebnis wiederzugeben.

Studie zur Geschlechtsreife: eine 2-jährige, offene prüferinitiierte prospektive Langzeitstudie in den Vereinigten Staaten bei 150 Heranwachsenden (12-17 Jahren) mit ADHD zur Feststellung, ob eine Behandlung mit Methylphenidat bei dieser Population das Rauchen verhindert. Die Studie befasst sich zwar in erster Linie mit der Prävention von Rauchen, aber die Untersuchungen zur Feststellung des Tanner-Reifestadiums finden während des 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraums alle 6 Monate statt und überwachen die pubertäre Entwicklung einer jeden Testperson, um aufzuzeigen, ob sich Methylphenidat auf das Wachstum und die Entwicklung im Jugendalter im Vergleich zur Populationsnorm auswirkt. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellen den Abschlussbericht der Studie, sobald dieser veröffentlicht ist, zur Verfügung und aktualisieren den RMP und sofern erforderlich die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/die Packungsbeilage, um das Prüfergebnis wiederzugeben.

Psychiatrische Auswirkungen

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untersuchen die Machbarkeit der Durchführung einer Metaanalyse des Suizidrisikos in Verbindung mit der Anwendung von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHD auf der Grundlage der den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen derzeit vorliegenden klinischen Studiendaten über Methylphenidat.

Sollte die Analyse auf der Grundlage der derzeit vorliegenden Daten als machbar erachtet werden, stellen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ressourcen zur Unterstützung der Analyse zur Verfügung und aktualisieren den RMP entsprechend deren Ergebnis.

Auswirkungen der Langzeitanwendung

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichten sich zur Beibringung einer ausführlichen Machbarkeitsbewertung für eine wissenschaftlich valide, hinreichend konzipierte Langzeitsicherheitsstudie mit geeigneter statistischer Aussagekraft zur Untersuchung spezifischer Endpunkte für folgenden Behandlungsausgang:

- i) unerwünschte kognitive Ergebnisse
- ii) unerwünschte psychiatrische Ergebnisse (z. B. Gemütskrankungen, Feindseligkeit und Psychosen)

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden dabei hauptsächlich EU-basierte Daten berücksichtigen und die Machbarkeitsbewertung wird außerdem darauf eingehen, welche Datenquellen von außerhalb der EU alternativ herangezogen werden könnten. Sollte die Machbarkeitsbewertung zeigen, dass eine wissenschaftlich valide, hinreichend konzipierte Studie mit geeigneter statistischer Aussagekraft durchführbar wäre, verpflichten sich die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Vorlage eines ausführlichen Prüfplans. Es wird die vorgeschlagene Nachbeobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren für einzelne Teilnehmer in Betracht gezogen. Der Bewertung der Auswirkungen einer kumulativen Exposition von mindestens 18 Monaten wird innerhalb der 5-jährigen Nachbeobachtung besondere Bedeutung zugemessen. Da es sich hierbei nicht um eine interventionelle Studie handelt, haben die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Kontrolle über die tatsächlichen Verschreibungspraktiken. Entsprechend den Altersbeschränkungen des Etiketts (d. h. Kinder ab 6 Jahren) ist das vorgeschlagene Aufnahmealter der Patienten so jung wie möglich. Als Design bevorzugt wäre eine prospektive Kohortenstudie. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbaren die Untersuchung geeigneter Vergleichsgruppen.

Arzneimittelnutzungsstudien, einschließlich der Prüfung des Off-Label-Gebrauchs/Missbrauchs

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichten sich, in den nächsten fünf Jahren in allen Mitgliedstaaten, in denen Methylphenidat angewendet wird, alle verfügbaren retrospektiven Daten jährlich zur Überprüfung vorzulegen, damit eine Untersuchung von Änderungen im Gebrauch im Zeitablauf vorgenommen werden kann. Sofern möglich, werden Indikatoren für den Gebrauch, einschließlich von Variablen wie Informationen über die angewandte Gesamtmenge, Alter und Geschlecht der Patienten, Indikationsdosis, Anwendungsdauer, Behandlungskontinuität, Begleitkrankheiten, Begleitmedikationen, Daten zu Anwendungsmustern, Fachrichtung des Arztes, herangezogen. Diese Verpflichtung wird nach 5 Jahren erneut geprüft.

In den Mitgliedstaaten, die von der IMS-Datenbank abgedeckt werden, prüfen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen außerdem den Off-Label-Gebrauch von Methylphenidat. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berücksichtigen außerdem Alternativmethoden für eine abschließende Prüfung des Gebrauchs (soweit möglich) und des Off-Label-Gebrauchs in solchen Mitgliedstaaten, die derzeit nicht von multinationalen (EU-weiten) Datenbanken wie der IMS abgedeckt werden.

Hilfsmittel zur Aufklärung

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellen vollständig vereinheitlichte Hilfsmittel zur Risikominimierung bereit, die alle wichtigen Hinweise aus dem Abschnitt „Klinische Angaben“ der zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten:

- Verschreibungsleitfaden für Ärzte
- Prüfliste für Maßnahmen vor der Verschreibung und für die kontinuierliche Überwachung für verschreibende Ärzte und, soweit möglich, für Betreuungspersonen.

Regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte (PSUR)

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinheitlichen den Zeitplan für die Meldung von PSUR für Methylphenidat enthaltende Produkte und reichen für ihre jeweiligen Produkte einmal jährlich einen PSUR für die nächsten 3 Jahre ein, nach deren Ablauf die Häufigkeit der Berichterstattung erneut geprüft wird. Die Vereinheitlichung der Einreichung der PSUR vereinfacht die gemeinsame Bewertung und die vereinheitlichte Antwort seitens der nationalen zuständigen Behörden auf Aktualisierungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Packungsbeilage und des Risikomanagementplans (RMP).

Risikomanagementpläne

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen entsprechend den Forderungen des CHMP die abschließende zentrale Tabelle identifizierter und möglicher Risiken in die zentrale Sicherheitsspezifikation aufnehmen.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen neu identifizierte oder mögliche Risiken bzw. neue/relevante Hinweise auf bestehende, identifizierte oder mögliche Risiken in dem RMP laufend überprüfen.