FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylphenaxiro 18 mg Retardtabletten
Methylphenaxiro 27 mg Retardtabletten
Methylphenaxiro 36 mg Retardtabletten
Methylphenaxiro 54 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette enthält 18 mg, 27 mg, 36 mg oder 54 mg Methylphenidathydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Methylphenaxiro 18 mg Retardtabletten: Eine Retardtablette enthält 4 mg Lactose-Monohydrat.
Methylphenaxiro 27 mg Retardtabletten: Eine Retardtablette enthält 3,4 mg Lactose-Monohydrat.
Methylphenaxiro 36 mg Retardtabletten: Eine Retardtablette enthält 6,6 mg Lactose-Monohydrat.
Methylphenaxiro 54 mg Retardtabletten: Eine Retardtablette enthält 6,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Methylphenaxiro 18 mg Retardtabletten:
Runde, bikonvexe, gelbe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 9 mm und einem Loch in einer Seite der Tablette.

Methylphenaxiro 27 mg Retardtabletten:
Runde, bikonvexe, graue Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 9 mm und einem Loch in einer Seite der Tablette.

Methylphenaxiro 36 mg Retardtabletten:
Runde, bikonvexe, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und einem Loch in einer Seite der Tablette.

Methylphenaxiro 54 mg Retardtabletten:
Runde, bikonvexe, rosa Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 10 mm und einem Loch in einer Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Methylphenaxiro ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und bei Erwachsenen indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.
Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von ADHS spezialisiert ist, z. B. von einem erfahrenen Kinderarzt, einem

Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Erwachsenenpsychiater.

Besonderheiten bei der Diagnostik von ADHS bei Kindern
Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und 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: chronisch kurze Aufmerksamkeitsspanne in der Anamnese, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.
Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter vorausgehen.
Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulans zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung 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.

Besonderheiten bei der Diagnostik von ADHS bei Erwachsenen
Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt und ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Erwachsene mit ADHS haben Symptommuster, die durch Unruhe, Ungeduld und Unaufmerksamkeit gekennzeichnet sind. Symptome wie Hyperaktivität nehmen mit zunehmendem Alter tendenziell ab, möglicherweise aufgrund von Anpassung, neurologischer Entwicklung und Selbstmedikation. Symptome einer Unaufmerksamkeit sind ausgeprägter und haben größere Auswirkungen auf Erwachsene mit ADHS. Die Diagnose bei Erwachsenen sollte eine strukturierte Patientenbefragung beinhalten, um die aktuellen Symptome zu ermitteln. Das Vorliegen einer ADHS in der Kindheit ist Voraussetzung und muss retrospektiv ermittelt werden (anhand der Patientenakten oder, falls nicht vorhanden, durch geeignete und strukturierte Instrumente/Befragungen). Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und die Behandlung soll nicht gestartet werden, wenn die Bestätigung der ADHS-Symptome im Kindes- und/oder Jugendalter unsicher ist. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Die Entscheidung, ein Stimulans bei Erwachsenen anzuwenden, muss auf einer sehr gründlichen Beurteilung beruhen. Die Diagnose sollte eine mäßige oder schwere funktionelle Beeinträchtigung in mindestens zwei Bereichen beinhalten (beispielsweise in Bezug auf die soziale, akademische und/oder berufliche Funktionstüchtigkeit), die sich auf mehrere Aspekte des Lebens einer Person auswirkt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von ADHS spezialisiert ist, z. B. von einem erfahrenen Kinderarzt, einem Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Erwachsenenpsychiater

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
Wenn es die lokalen Leitlinien erfordern, ist bei Erwachsenen, die erstmalig Methylphenaxiro erhalten, vor Behandlungsbeginn kardiologischer Rat einzuholen, um zu prüfen, ob

Kontraindikationen zu berücksichtigen sind.
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 sollen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden;
- Körpergröße, Gewicht und Appetit bei Kindern sollen mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festgehalten werden;
- Das Gewicht von Erwachsenen soll regelmäßig dokumentiert 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. Eine 27 mg Dosierungsstärke steht für eine Verschreibung zwischen den Dosierungsstärken 18 mg und 36 mg zur Verfügung.

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

Die Dosierung kann um jeweils 18 mg angepasst werden. Im Allgemeinen wird eine Dosisanpassung in wöchentlichen Abständen vorgenommen.

Die Tageshöchstdosis von Methylphenaxiro beträgt 54 mg bei Kindern.

Die Tageshöchstdosis von Methylphenaxiro beträgt 72 mg bei Erwachsenen.

Dosierung

Kinder
Kinder, die erstmalig Methylphenidat erhalten: Methylphenaxiro muss nicht bei allen Kindern mit ADHS-Syndrom angezeigt sein. Zur Behandlung vonKindern, die erstmalig Methylphenidat erhalten, könnten niedrigere Dosen einer kurz wirksamen Methylphenidat-Formulierung als ausreichend erachtet werden. Eine sorgfältige Dosistitration durch den behandelnden Arzt ist notwendig, um unnötig hohe Dosen von Methylphenidat zu vermeiden. Für Kinder, die zurzeit kein Methylphenidat oder die andere Stimulanzien als Methylphenidat einnehmen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenaxiro einmal täglich 18 mg.

Erwachsene
Erwachsene, die erstmalig Methylphenidat erhalten: Concerta muss nicht bei allen Erwachsenen mit ADHS-Syndrom angezeigt sein. Zur Behandlung von Erwachsenen, die erstmalig Methylphenidat erhalten, könnten niedrigere Dosen einer kurz wirksamen Methylphenidat-Formulierung als ausreichend erachtet werden. Eine sorgfältige Dosistitration durch den behandelnden Arzt ist notwendig, um unnötig hohe Dosen von Methylphenidat zu vermeiden. Für Erwachsene, die zurzeit kein Methylphenidat oder die andere Stimulanzien als Methylphenidat einnehmen, beträgt die

empfohlene Anfangsdosis von Concerta einmal täglich 18 mg.

Patienten, die zurzeit Methylphenidat erhalten: Für Patienten, die Methylphenidat zurzeit dreimal täglich in einer Tagesdosis von 15 bis 60 mg einnehmen, ist die empfohlene Dosis von Methylphenaxiro in Tabelle 1 angegeben. Die Dosierungsempfehlungen orientieren sich an der aktuellen Dosierung und der klinischen Einschätzung.

TABELLE 1
Empfohlene Umrechnung der Dosierung anderer Methylphenidathydrochlorid-Regime auf Methylphenaxiro

Bisherige tägliche Methylphenidathydrochlorid-Dosis	**Empfohlene Methylphenaxiro-Dosis**
5 mg Methylphenidat dreimal täglich	18 mg einmal täglich
10 mg Methylphenidat dreimal täglich	36 mg einmal täglich
15 mg Methylphenidat dreimal täglich	54 mg einmal täglich
20 mg Methylphenidat dreimal täglich	72 mg einmal täglich

Wenn nach einer angemessenen Dosiseinstellung über einen Zeitraum von einem Monat keine Verbesserung beobachtet wird, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate)

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. Bei Kindern und Jugendlichen wird sie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Patienten zu beurteilen (bei Kindern vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen. Methylphenidat wurde nicht für ADHS bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, untersucht.

Leberfunktionsstörung
Methylphenidat wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Methylphenidat wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht.

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

Art der Anwendung
Methylphenaxiro muss als Ganzes mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt und darf nicht gekaut, geteilt oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Methylphenaxiro wird einmal täglich morgens oral eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Methylphenidat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/Borderline-Persönlichkeitsstörungen
- Diagnose oder Anamnese von schweren episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-Kreislauferkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potentiell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Patienten mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome des Patienten vorausgehen. Wenn eine Behandlung von Kindern in Betracht gezogen wird, ist die Schwere und Chronizität der Symptome in Abhängigkeit vom Alter des Kindes (6-18 Jahre) zu bewerten.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)
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. Bei Kindern und Jugendlichen wird 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 (Kinder), Gewicht, 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) verordnet, soll 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 Patientenzu beurteilen (bei Kindern vorzugsweise während der Schulferien).

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

Anwendung bei älteren Patienten
Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen. Methylphenidat wurde nicht für ADHS bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, untersucht.

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. Ein Anstieg der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte wurde ebenfalls bei klinischen Studiendaten von erwachsenen ADHS-Patienten festgestellt. Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden, insbesondere wenn die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen in das Erwachsenenalter fortgeführt wird. **Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.** Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist.

Der Herz-Kreislaufstatus soll sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate soll der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden. Methylphenidat sollte bei Patienten abgesetzt werden, bei denen wiederholt Tachykardien, Arrhythmien oder ein erhöhter systolischer Blutdruck (>95. Perzentil) gemessen wurde. Eine Überweisung an einen Kardiologen ist in Betracht zu ziehen.

Die Anwendung von Methylphenidat ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauferkrankungen, **wenn nicht der Rat eines Kardiologen eingeholt wurde (sieheAbschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen
Bei Patienten, 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 Patienten 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.

Erwachsene
Plötzlicher Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurden bei Erwachsenen berichtet, die stimulierende Arzneimittel in normalen Dosierungen für ADHS einnehmen.
Obwohl in diesen Fällen der Einfluss der Stimulanzien unbekannt ist, haben Erwachsene eine höhere Wahrscheinlichkeit als Kinder für schwerwiegende strukturelle Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheiten oder andere schwerwiegende Herzprobleme. Erwachsene mit diesen Anomalien dürfen generell nicht mit stimulierenden Arzneimitteln behandelt werden.

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

Zerebrovaskuläre Störungen
Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskuläre Bedingungen, unter denen die 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 zugrundeliegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Methylphenidat-Behandlung neue neurologische Symptome entwickelt, die einer zerebralen Ischämie entsprechen. Zu diesen Symptomen können schwere Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen von Koordination, Sehen, Sprechen, Sprache oder Gedächtnis zählen.

Die Behandlung mit Methylphenidat 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. Vor Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollte der Patient auf bestehende psychiatrische Erkrankungen untersucht und eine Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidatnicht 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 Patienten ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Methylphenidat gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen

werden.

Aggressives oder feindseliges Verhalten
Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Bei Patienten, die mit Methylphenidat behandelt wurden, wurde über Aggression berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat sollten strikt auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit überwacht werden und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären, wobei zu beachten ist, dass eine Auf- oder Abtitration angebracht sein kann. Eine Unterbrechung der Behandlung kann in Erwägung gezogen werden.

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

Tics
Methylphenidat wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Patienten sollten vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder 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
Bei Patienten, die mit Methylphenidat behandelt wurden, ist über Angstzustände, Agitiertheit und Anspannung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Methylphenidat wird auch mit der Verschlimmerungbestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht. Bei einigen Patienten führten die Angstzustände zu einem Absetzen von Methylphenidat. Die klinische Bewertung von Angst- und Spannungszuständen oder Agitiertheit sollte der Anwendung von Methylphenidat vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome hin untersucht werden.**

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

<u>Wachstum</u>
Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet. Eine Gewichtsabnahme wurde unter der Behandlung mit Methylphenidat bei Erwachsenen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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.

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

Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln
Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylphenidat mit serotonergen Arzneimitteln ist über das Auftreten des Serotoninsyndroms berichtet worden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Methylphenidat mit einem serotonergen Arzneimittel gerechtfertigt ist, ist eine unverzügliche Erkennung der Symptome des Serotoninsyndroms wichtig. Zu diesen Symptomen gehören unter anderem Veränderungen des mentalen Zustandes (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), vegetative Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörung, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö). Methylphenidat muss bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom so schnell wie möglich abgesetzt werden.

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

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

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

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

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

Absetzen
Eine sorgfältige Überwachung ist beim Absetzen des Arzneimittels erforderlich, da es dabei zur

Demaskierung sowohl von Depressionen als auch von chronischer Überaktivität kommen kann. Einige Patienten benötigen möglicherweise Nachuntersuchungen über einen längeren Zeitraum.

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

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

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

Drogenscreening
Dieses methylphenidathaltige Arzneimittel kann zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden. Leistungssportler müssen sich bewusst sein, dass dieses Arzneimittel bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

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 schwerwiegende Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken (siehe Abschnitt 4.8).

Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion
Da die Methylphenaxiro 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 nicht deformierbaren Arzneimitteln mit verzögerter Freisetzung bekannt.

Wegen der verzögerten Wirkstoff-Freisetzung der Methylphenaxiro Tablette sollte diese nur bei Patienten angewendet werden, die die Tablette als Ganzes schlucken können. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Methylphenaxiro ungeteilt mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt werden muss. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut, geteilt oder zerkleinert werden. Der Wirkstoff ist in einer nicht-absorbierbaren 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.

Methylphenaxiro enthält Lactose-Monohydrat
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Methylphenaxiro enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Erhöhter Augeninnendruck und Glaukom
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Methylphenidat wurde über erhöhten Augeninnendruck (IOD) und Glaukom (einschließlich Offenwinkelglaukom und Engwinkelglaukom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Symptome auftreten, die auf einen erhöhten IOD und ein Glaukom hindeuten. Ein Augenarzt sollte konsultiert und ein Absetzen von Methylphenidat in Betracht gezogen werden, wenn der IOD ansteigt (siehe Abschnitt 4.3). Eine ophthalmologische Überwachung von Patienten mit erhöhtem IOD in der Vorgeschichte wird empfohlen.

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 Methylphenidatdas Cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.

Es liegen jedoch Berichte mit Hinweisen vor, dass Methylphenidat den Metabolismus von Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren) hemmen kann. Bei Beginn oder Absetzen einer Methylphenidat-Therapie kann es erforderlich werden, die Dosis dieser 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 Methylphenidatverstärken. *In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass eine Alkoholkonzentration von mehr als 10 % die kumulative Freisetzung von Methylphenidat aus den Methylphenaxiro-Tabletten erhöht. Die klinische Relevanz dieser Feststellung auf die Methylphenidat-Exposition nach oraler Einnahme von Methylphenaxiro zusammen mit Alkohol ist nicht bekannt. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Anwendung mit serotonergen Arzneimitteln
Es gibt Berichte über das Auftreten des Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Methylphenidat mit serotonergen Arzneimitteln. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Methylphenidatmit einem serotonergen Arzneimittel gerechtfertigt ist, ist eine unverzügliche

Erkennung der Symptome des Serotoninsyndroms wichtig (siehe Abschnitt 4.4). Methylphenidat muss bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Anwendung mit halogenierten Narkotika
Während einer Operation besteht das Risiko einer plötzlichen Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz. Wenn eineOperation geplant ist, sollte Methylphenidat nicht am Tag der Operation angewendet werden.

Anwendung mit zentral wirksamen alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin)
Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylphenidat mit Clonidin wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich plötzlicher Todesfälle berichtet. Die Sicherheit der Langzeitanwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen
Bei der Anwendung von Methylphenidat zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen einschließlich antipsychotisch wirksamen ist Vorsicht geboten. Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Methylphenidat gehört, kann die Substanz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn sie gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3.400 im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Die Häufigkeit kardialer Fehlbildungen war leicht erhöht (gepooltes adjustiertes relatives Risiko 1,3; 95%-KI: 1,0-1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1.000 Frauen, die Methylphenidat im ersten Trimenon erhalten, im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften.

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

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

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

Stillzeit
Methylphenidat wird in die Muttermilch ausgeschieden. Berichte von untersuchten Muttermilchproben von fünf Müttern ergaben, dass die Methylphenidat-Konzentrationen in der Muttermilch bei den Säuglingen in Dosen resultierten, die 0,16% bis 0,7% der gewichtsadjustierten Dosierung der Mutter betrugen. Das Verhältnis von Muttermilch zu Plasmaspiegel der Mutter lag zwischen 1,1 und 2,7.

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

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

Fertilität
Es liegen keine Daten beim Menschen zu den Auswirkungen von Methylphenidat auf die Fertilität vor. In den präklinischen Studien wurden keine relevanten Effekte beobachtet.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. 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.

Unter Einnahme von Methylphenidat kann die Fähigkeit, anspruchsvolle Tätigkeiten auszuführen, beeinträchtigt sein. Dies kann sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit auswirken. Die Patienten sollten vor der Verschreibung dieses Arzneimittels auf folgendes hingewiesen werden:

- Dieses Arzneimittel kann Ihre Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen.
- Unterlassen Sie das Führen von Fahrzeugen bis Sie wissen, wie sich dieses Arzneimittel auf Sie auswirkt.
- Sie können sich strafbar machen, wenn unter dem Einfluss dieses Arzneimittels ein Fahrzeug führen.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im Zusammenhang mit Methylphenaxiro als auch mit anderen methylphenidathydrochloridhaltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Methylphenaxiro und anderen methylphenidathaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet.

Häufigkeitsangaben:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan-klasse	**Nebenwirkungen**					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyn-gitis, Infektion der oberen Atemwege[#], Sinusitis[#]				

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Anämie†, Leukopenie†, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Hautausschläge			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*		Anorexie, Appetitverlust†, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*				

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen*	Schlaflosigkeit, Nervosität	Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*†, Depression*#, Reizbarkeit, abnormes Verhalten, Stimmungsschwankungen, Tics*, Einschlafstörungen#, depressive Stimmung#, verringerte Libido#, Anspannung#, Bruxismus ^, Panikattacke#	psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzination*, Zorn, Suizidgedanken*, Verstimmung, Ruhelosigkeit†, Weinerlichkeit, Verschlechterung bestehender Tics oder eines Tourette-Syndroms*, Logorrhö, Hypervigilanz, Schlafstörungen	Manie*†, Desorientiertheit, Libidostörungen, Verwirrtheitszu- stand†, Zwangsstörung (einschließlich Trichotillomanie und Dermatillomanie)	Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)* †, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie†,	Wahnvorstel- lungen*†, Denkstörun- gen*, Abhängigkeit. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freiset-zenden Formulierun- gen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz, Parästhesie#, Spannungskopfschmerzen#	Sedierung, Tremor†, Lethargie#		Konvulsion, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch-neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist).	zerebrovasku-läre Erkrankun- gen*† (einschließlichVaskulitis, Hirnblutun- gen, zerebrovasku-läre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfall*, Migräne†, Dysphemie

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Akkomodationsstörungen[#]	verschwommenes Sehen[†], trockenes Auge[#]	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Sehbeeinträchtigung, Diplopie		Mydriasis, erhöhterAugeninnendruck, Glaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo[#]				
Herzerkrankungen*		Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen	Thoraxschmerzen	Anginapectoris	Herzstillstand, Myokardinfarkt	supraventriku-läre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen[†], Extrasystolen[†]
Gefäßerkrankungen*		Hypertonie	Hitzewallung[#]		zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte[†], Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, oropharyngeale Schmerzen	Dyspnoe[†]			Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Nausea[†], abdominelle Beschwerden, Erbrechen, Mundtrockenheit[†], Dyspepsie[#]	Obstipation[†]			

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Alaninamino-transferase[#]	erhöhte Leberenzym-werte		abnormale Leberfunk-tion einschließ-lich akutes Leberver-sagen und Leberkoma, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut[†]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria Hyperhidrose[†]	angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen	fleckiger Ausschlag, Erythem	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittel-exanthem	
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen		Arthralgie, Muskel-spannung[#], Muskelspas-men[#]	Myalgie[†], Muskelzuckun-gen		Muskel-krämpfe	Trismus[*]
Erkrankungen der Niere und Harnwege			Hämaturie, Pollakisurie			Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion[#]		Gynäko-mastie		Priapismus*,verstärkte Erektion*, Dauererek-tion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Fieber, Wachstums-verzögerun-gen bei Langzeitan-wendung bei Kindern*, Müdigkeit[†], Reizbarkeit[#], sich aufgeregt fühlen[#], Asthenie[#], Durst[#]	Thoraxschmer-zen		plötzlicher Herztod*	Thorax- beschwerden[†], Hyperpyrexie

Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeiten					
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Untersuchungen		Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicher-weise eine Erhöhung)*, Gewichtsver-lust*	Herzgeräusche*		reduzierte Thrombozy-tenzahl, anormale Leukozyten-zahl	

* Siehe Abschnitt 4.4

\# Die Häufigkeit leitet sich aus klinischen Studien mit Erwachsenen und nicht aus Daten klinischer Studien mit Kindern und Jugendlichen ab; kann aber auch für Kinder und Jugendliche relevant sein.

† Unerwünschte Arzneimittelwirkung aus klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, die häufiger als bei Kindern und Jugendlichen gemeldet wurde.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Anzeichen und Symptome
Eine akute Überdosierung kann, hauptsächlich durch eine Überstimulation des zentralen und sympathischen Nervensystems bedingt, zu Erbrechen, Erregung, Tremor, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Konvulsionen (auf die ein Koma folgen kann), Euphorie, Verwirrung, Halluzinationen, Delirium, Schwitzen, Hitzewallungen, 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. Die Wirksamkeit von Aktivkohle ist bisher nicht erwiesen.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral wirkende Sympathomimetika ATC-Code: N06BA04

Wirkmechanismus
Methylphenidathydrochlorid ist ein leichtes ZNS-Stimulans. Der Wirkmechanismus bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) ist nicht bekannt. Methylphenidat wird als Hemmer der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in das präsynaptische Neuron angesehen und erhöht die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum. Methylphenidat ist ein Racemat des D- und L-Isomers. Das D-Isomer ist pharmakologisch wirksamer als das L-Isomer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Kinder
In den ausschlaggebenden klinischen Studien wurde Methylphenidat bei 321 pädiatrischen Patienten untersucht, die bereits auf schnell freisetzende Methylphenidat-Zubereitungen stabil eingestellt waren, und bei 95 pädiatrischen Patienten, die vorher kein schnell freisetzendes Methylphenidat erhielten.

Klinische Studien bei pädiatrischen Patienten haben gezeigt, dass die Wirkung von Methylphenidat bis 12 Stunden anhielt, wenn es morgens einmal täglich eingenommen wurde.

Erwachsene
Eine kurzfristige Wirksamkeit wurde für Methylphenidat in einem Dosierungsbereich von 18 bis 72 mg/Tag nachgewiesen. Eintausendfünfhundertdreiundzwanzig (1.523) Erwachsene mit ADHS im Alter von 18 bis 65 Jahren wurden in fünf doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien über einen Zeitraum von 5 bis 13 Wochen untersucht. Methylphenidat wurde in zwei Studien mit fixer Dosierung und drei Studien mit flexibler Dosierung mittels DSM-IV-basierter Instrumente zur Bewertung des Schweregrads von ADHS-Symptomen bei Erwachsenen untersucht. In zwei Studien mit fixer Dosierung zeigten die Conner‘s Adult ADHD Rating Scales (CAARS), dass die Gesamtwerte der ADHS-Symptome von Baseline bis zum doppelblinden Endpunkt zurückgingen – ein Hinweis auf eine Verbesserung des Schweregrads der ADHS-Symptome. In einer Studie mit fixer Dosierung zeigten alle Dosisstufen von Methylphenidat im Vergleich zu Placebo eine klinisch signifikant bessere Symptomkontrolle ($p < 0,05$ für alle Dosisstufen), gemessen an einer Verringerung des CAARS-Gesamtscores. In der zweite Studie mit fixer Dosierung erwies sich Methylphenidat 72 mg/Tag, nicht aber Methylphenidat 54 mg/Tag, als statistisch signifikant gegenüber Placebo im Hinblick auf die Verringerung des CAARS-Gesamtscores für ADHS-Symptome von Baseline bis zum doppelblinden Endpunkt bei erwachsenen Patienten mit ADHS (p-Wert 0,0024).

In zwei Studien mit flexibler Dosierung waren die mittleren LS-Veränderungen des Gesamtscores in der Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS) am Endpunkt gegenüber Baseline statistisch signifikant (Studie 1: $p = 0,012$; Studie 2: $p < 0,001$) für die Behandlung mit der Methylphenidat -Enddosis im Vergleich zu Placebo (Studie 1: −10,6 für Methylphenidat vs. −6,8 für Placebo; Studie 2: −16,9 für Methylphenidat vs. −12,0 für Placebo). In der dritten Studie mit flexibler Dosierung zeigte Methylphenidat im Vergleich zu Placebo eine klinisch signifikant bessere Symptomkontrolle ($p < 0,0001$), gemessen an der Verringerung des CAARS-Gesamtscores. Die mittleren LS-Veränderungen des Gesamtscores für ADHS-Symptome (CAARS) -O:SV von Baseline bis zum Abschlussbesuch (Woche 8) betrug −10,9 in der Methylphenidat -Gruppe und −6,9 in der Placebogruppe (basierend auf der ITT-Population).

In Studie 2 mit flexibler Dosierung war dasAusmaß der Verbesserung der AISRS-Gesamtscores in der Methylphenidat -Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebogruppe ($p = 0,0037$). Der LS-Mittelwert (95 % KI) der Differenz zu Placebo betrug −5,3 (−8,9, −1,7). In Studie 3 mit flexibler Dosierung war das Ausmaß der Verbesserung des CAARS-O:SV-Scores in der Methylphenidat-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebogruppe ($p = 0,0063$). Der LS-Mittelwert (95 % KI) der Differenz zu Placebo betrug −3,9 (−6,6, −1,1).

Erwachsene, die in vier Open-Label-Langzeitstudien über einen Zeitraum von 6 bis12 Monaten mit Methylphenidat behandelt wurden, wiesen Verbesserungen hinsichtlich aller untersuchten Wirksamkeitsendpunkte auf, woraus sich eine stabile Wirkung hinsichtlich der Verringerung der ADHS-Symptome im zeitlichen Verlauf ergibt. In einer Open-Label-Studie in kommunalem Umfeld zeigte die Behandlung mit Methylphenidat über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten eine Verbesserung gegenüber Baseline hinsichtlich der mittleren Gesamteinschätzung der Wirksamkeit sowohl durch die Patienten als auch durch die Prüfer. In einer zweiten Studie, in der Erwachsene mit ADHS Methylphenidat bis zu ein Jahr lang in einer mittleren Enddosis von 67,4 mg/Tag erhielten, zeigten sich klinisch bedeutsame Verbesserungen der AISRS-Gesamtscores gegenüber Baseline mit einer mittleren Veränderung von −18,7 bei der Abschlussuntersuchung. In einer dritten Langzeitstudie über 48 Wochen wiesen Erwachsene mit ADHS, die Methylphenidat in einer mittleren Enddosis von 46,6 mg/Tag erhielten, eine Veränderung des mittleren DSM-IV-Gesamtscores für ADHS-Symptome (CAARS) um −17,2 am Endpunkt gegenüber Baseline auf. In der vierten Studie wurde Methylphenidat in einer 52-wöchigen Open-Label-Studie bei Probanden untersucht, die zuvor eine Placebo-kontrollierte Kurzzeitstudie und eine kurzzeitige Open-Label-Verlängerung abgeschlossen hatten. Erwachsene mit ADHS, die Methylphenidat in einer mittleren Enddosis von 53,8 mg/Tag erhielten, wiesen im zeitlichen Verlauf stabile Wirkungen hinsichtlich der Verringerung der ADHS-Symptome auf. Der von den Prüfern bewertete CAARS-Score verbesserte sich während des gesamten Open-Label-Abschnitts und war am Endpunkt niedriger (mittlere Abnahme um 1,9 gegenüber Baseline).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Methylphenidat wird schnell resorbiert. Nach oraler Einnahme von Methylphenidat löst sich der Überzug der Tablette, so dass nach etwa 1 bis 2 Stunden eine initiale maximale Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. In den darauffolgenden Stunden wird das Methylphenidat aus den beiden inneren Kompartimenten schrittweise freigesetzt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach etwa 6 bis 8 Stunden erreicht. Danach sinken die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat schrittweise ab. Bei einmal täglicher Einnahme minimiert Methylphenidat im Vergleich zu dreimal täglicher Einnahme von schnell freisetzendem Methylphenidat die Schwankungen zwischen den maximalen und minimalen Konzentrationen. Der resorbierte Anteil von Methylphenidat bei einmal täglicher Anwendung ist vergleichbar mit den konventionellen schnell-freisetzenden Formulierungen, die dreimal täglich gegeben werden.

Nach der Gabe von Methylphenidat 18 mg einmal täglich bei 36 Erwachsenen wurden die folgenden Mittelwerte für die pharmakokinetischen Parameter ermittelt: C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/ml), t_{max} 6,8 ± 1,8 (h), AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng*h/ml) und $t_{1/2}$ 3,5 ± 0,4 (h).

Nach einmal täglicher und nach wiederholter Gabe von Methylphenidat wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik und somit keine signifikante Akkumulation des Wirkstoffs festgestellt. Nach wiederholter einmal täglicher Dosierung waren die AUC und $t_{1/2}$ ähnlich wie nach der ersten Dosis Methylphenidat 18 mg.

Nach Einzelgaben von 18 mg bis 72 mg Methylphenidat pro Tag bei Erwachsenen verhielten sich C_{max} und die AUC_{inf} von Methylphenidat proportional zur Dosis.

Verteilung
Nach oraler Gabe sinken die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat bei Erwachsenen biexponenziell. Die Halbwertszeit von Methylphenidat betrug bei Erwachsenen nach Einnahme von Methylphenidat ungefähr 3,5 h. Methylphenidat und seine Metabolite werden zu ungefähr 15% an Plasmaproteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Methylphenidat ist ungefähr 13 Liter/kg.

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

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

Nach oraler Gabe von radiomarkiertem Methylphenidat wurde beim Menschen ungefähr 90% der Radioaktivität im Urin gefunden. α -Phenylpiperidin-2-essigsäure war mit einem Anteil von ungefähr 80% der Dosis der Hauptmetabolit im Urin.

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

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Geschlecht
Bei gesunden Erwachsenen betrug die mittlere AUC_{inf} nach Dosiseinstellung 36,7 ng*h/ml bei Männern und 37,1 ng*h/ml bei Frauen. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine Unterschiede festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit
Bei gesunden Erwachsenen, die Methylphenidat erhielten, war die AUC_{inf} über die ethnischen Gruppen einheitlich, wobei die Probandenzahl möglicherweise nicht ausreichend war, um ethnische Unterschiede in der Pharmakokinetik aufzudecken.

Alter
Bei Kindern unter 6 Jahre wurde die Pharmakokinetik von Methylphenidat nicht untersucht. Nach der Einnahme von 18, 36 bzw. 54 mg waren die mittleren pharmakokinetischen Werte bei Kindern von 7-12 Jahren: C_{max} 6,0 ± 1,3; 11,3 ± 2,6 bzw. 15,0 ± 3,8 ng/ml; t_{max} 9,4 ± 0,02; 8,1 ± 1,1 bzw. 9,1 ± 2,5 h und $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8; 87,7 ± 18,2 bzw. 121,5 ± 37,3 ng*h/ml.

Niereninsuffizienz
Über die Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Nach oraler Gabe von radiomarkiertem Methylphenidat beim Menschen trat eine intensive Metabolisierung ein, wobei ungefähr 80% der Radioaktivität in Form von α-Phenylpiperidin-2-essigsäure in den Urin ausgeschieden wurden. Da die renale Clearance keinen bedeutenden Ausscheidungsweg von Methylphenidat darstellt, wird erwartet, dass Niereninsuffizienz nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat hat.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Macrogol 200 K
Bernsteinsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Macrogol 7000 K
Natriumchlorid
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Filmüberzug
Cellulloseacetat
Macrogol 3000 K

Klarer Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400 K
Macrogol 8000 K
Phosphorsäure 85% (zur pH-Einstellung)

Farbiger Filmüberzug
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (18 mg Tabletten)
Eisen(III)-oxid (E172) (18 mg, 27 mg und 54 mg Tabletten)
Eisen(II,III)-oxid (E172) (27 mg Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit 2 Trockenmittelkissen und kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen und HDPE

Packungsgröße: 28 Retardtabletten; 29 Retardtabletten; 30 Retardtabletten; 60 Retardtabletten (2 x 30) und
90 Retardtabletten (3 x 30)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medical Valley Invest AB
Beiname: AXiromed
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

Methylphenaxiro 18 mg Retardtabletten: 2203347.00.00
Methylphenaxiro 27 mg Retardtabletten: 2203348.00.00
Methylphenaxiro 36 mg Retardtabletten: 2203349.00.00
Methylphenaxiro 54 mg Retardtabletten: 2203350.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel