

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Medikinet adult 5 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 10 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 20 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 30 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 40 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 50 mg Hartkapseln, retardiert
 Medikinet adult 60 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Medikinet adult 5 mg Hartkapseln, retardiert**

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 5 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 4,35 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,57 mg–72,71 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 10 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 8,65 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 127,14 mg–145,42 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 20 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 20 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 17,30 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 114,65 mg–131,13 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 30 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 30 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 25,95 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 69,60 mg–79,61 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 40 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 40 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 34,60 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 92,80 mg–106,14 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 50 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 50 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 43,25 mg Methylphenidat.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 116,00 mg–132,68 mg Sacrose/Kapsel.

Medikinet adult 60 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 60 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 51,90 mg Methylphenidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 139,20 mg–159,22 mg Sacrose/Kapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Medikinet adult 5 mg Hartkapseln, retardiert

Weißes, undurchsichtiges Kapselunterteil/weißes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 10 mg Hartkapseln, retardiert

Weißes, undurchsichtiges Kapselunterteil/malvefarbenes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 20 mg Hartkapseln, retardiert

Malvefarbenes, undurchsichtiges Kapselunterteil/malvefarbenes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 30 mg Hartkapseln, retardiert

Hellgraues, undurchsichtiges Kapselunterteil/dunkelviolettes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 40 mg Hartkapseln, retardiert

Graues, undurchsichtiges Kapselunterteil/dunkelviolettes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 50 mg Hartkapseln, retardiert

Violettes, undurchsichtiges Kapselunterteil/dunkelviolettes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

Medikinet adult 60 mg Hartkapseln, retardiert

Dunkelviolettes, undurchsichtiges Kapselunterteil/dunkelviolettes, undurchsichtiges Kapseloberteil, die weiße und blaue Pellets enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

Medikinet adult ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung einer seit Kindesalter fortbestehenden Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der gültigen DSM Kriterien oder Richtlinien in ICD-10 gestellt werden und basiert auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten. Diese schließen ein strukturiertes Interview mit dem Patienten zur Erfassung

der aktuellen Symptome, inkl. Selbstbeurteilungsskalen ein. Die retrospektive Erfassung des Vorbestehens einer ADHS im Kindesalter muss anhand validierter Instrumente erfolgen. 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 Quellen und des sozialen Umfeldes.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Patienten 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 Patienten mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome vorausgehen.

Eine entsprechende psychopathologische 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 beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen 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 des Körpergewichts vor der Behandlung umfassen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Laufende Überwachung

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

- Der Blutdruck und der Puls müssen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden;

- Körpergewicht und Appetit müssen mindestens alle 6 Monate anhand eines Diagramms 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

Fortführung einer Therapie mit Methylphenidat

Bei Erwachsenen, die schon im Kindes- bzw. Jugendalter eindeutig von einer Behandlung mit Medikinet retard (der Wirkstoffgehalt, die Zusammensetzung und das Freisetzungsprofil ist identisch mit Medikinet adult) profitiert haben, kann die Behandlung mit Medikinet adult zunächst in gleicher Tagesdosierung (mg/Tag) fortgeführt werden. Dabei ist regelmäßig zu überprüfen, ob eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit erforderlich bzw. möglich ist. Bei erwachsenen Patienten kann im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen eine höhere Tagesdosierung erforderlich sein, diese orientiert sich am Körpergewicht des Patienten. Die Tageshöchstdosis darf 1 mg/kg KG nicht überschreiten. Unabhängig vom Körpergewicht sollte eine Tageshöchstdosis von 80 mg Methylphenidathydrochlorid nicht überschritten werden, da aus klinischen Studien nur eingeschränkte Erfahrungen mit Tagesdosierungen von über 80 mg vorliegen.

Neueinstellung von Erwachsenen auf Medikinet adult

Jede Behandlung mit Methylphenidat erfordert eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit, da das individuelle Ansprechen sehr stark variieren kann. Daher ist bei einer Neueinstellung von Erwachsenen auf Medikinet adult eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt täglich 10 mg. Falls erforderlich, kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und dem beobachteten Grad der Wirksamkeit die Tagesdosis jeweils wöchentlich in Schritten von 10 mg täglich erhöht werden. Die Gesamtdosis (Tagesdosis) sollte auf zwei Einnahmen morgens und mittags verteilt werden. Medikinet adult wird in der Regel morgens und mittags eingenommen. Medikinet adult muss mit oder nach der Mahlzeit eingenommen werden, um eine ausreichend verlängerte Wirkung zu erlangen und hohe Plasmaspitzen zu verhindern. Methylphenidat wird wesentlich schneller aus Medikinet adult resorbiert, wenn das Arzneimittel auf nüchternen Magen eingenommen wird. In diesem Falle könnte die Freisetzung nicht adäquat verlängert sein.

Medikinet adult setzt sich aus einer sofort freisetzungsfähigen Komponente (50% der Dosis) und einer verzögert freisetzungsfähigen Komponente (50% der Dosis) zusammen. Somit enthält zum Beispiel Medikinet adult 10 mg

einen sofort freisetzungsfähigen Dosisanteil von 5 mg und einen verzögert freisetzungsfähigen Dosisanteil von 5 mg Methylphenidathydrochlorid. Der verzögert freisetzungsfähige Anteil jeder Dosis dient dazu, den Behandlungserfolg im Tagesverlauf aufrecht zu erhalten.

Das Ziel der individuellen Titration sollte die geringste Tagesdosis sein, die eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt. Die Wirkung tritt bei ausreichend hoher Dosis innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme ein.

Die Tageshöchstdosis orientiert sich am Körpergewicht des Patienten und darf 1 mg/kg KG nicht überschreiten. Unabhängig vom Körpergewicht sollte eine Tageshöchstdosis von 80 mg Methylphenidathydrochlorid nicht überschritten werden, da aus klinischen Studien nur eingeschränkte Erfahrungen mit Tagesdosierungen von über 80 mg vorliegen.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Medikinet adult länger als 6 Monate wurde bei Erwachsenen nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei 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. 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.

Kinder und Jugendliche

Medikinet adult ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen. Für diese Altersgruppen stehen andere methylphenidathaltige Produkte zur Verfügung.

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Medikinet adult wird in der Regel morgens und mittags mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen. Die Kapseln können als Ganzes mit Flüssigkeit eingenommen werden. Alter-

nativ kann die Kapsel geöffnet, der Kapselinhalt auf eine kleine Menge (Esslöffel) Apfelsmus/Joghurt gestreut und dann unverzüglich eingenommen werden. Diese Zubereitung sollte nicht für eine spätere Einnahme aufbewahrt werden. Im Anschluss an die Einnahme des Kapselinhalts zusammen mit dem Apfelsmus/Joghurt sollte Flüssigkeit, z. B. Wasser, getrunken werden. Die Kapseln und deren Inhalt dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nicht-selektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Arzneimittel, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/Borderline-Persönlichkeitsstörungen
- Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-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
- Bekannte ausgeprägte Anazidität des Magens mit einem pH-Wert über 5,5, bei H₂-Rezeptorenblocker- oder Antazidatherapie, Protonenpumpen-Inhibitoren

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 vorausgehen.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Medikinet adult länger als 6 Monate wurde bei Erwachsenen nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Patienten unter Langzeitbehandlung (d. h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) sorgfältig über-

wacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhaltet (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 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. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Medikinet adult ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen. Für diese Altersgruppen stehen andere methylphenidathaltige Produkte zur Verfügung.

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

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben (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 sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studien 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 müssen 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 Kardiologen 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 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.

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 Vasculitis 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.

Priapismus

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

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat sollte der Patient auf bestehende psychiatrische Erkrankungen untersucht werden, und eine Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sollte erhoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

Bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem 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. 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 zugrunde 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 die Patienten sollten vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen.

Die Überwachung sollte bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung erfolgen.

Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit

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

Bipolare Störungen

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

Wachstum

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Größe und das endgültige Gewicht sind zur Zeit unbekannt und werden untersucht.

Gewicht und Appetit sollten überwacht und mindestens alle 6 Monate in einem Diagramm erfasst werden. Patienten, bei denen unter der Behandlung eine auffällige Gewichtsabnahme festgestellt wird, 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 Missbrauch kann es zu offenen psychotischen Episoden kommen.

Bei der Entscheidung über eine medikamentöse ADHS-Behandlung ist 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 Missbrauchrisiko 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 Über-

wachung notwendig, da es zu schweren Depressionen kommen kann.

Müdigkeit

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

Auswahl der Methylphenidat Darreichungsform

Vorsicht ist geboten, wenn lang wirksame Formulierungen von Methylphenidat ausgetauscht verwendet werden, da sich diese Formulierungen in der Häufigkeit der Einnahme, der Verabreichung mit der Nahrung und der erreichten Plasmakonzentration unterscheiden.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstiger Bestandteil: Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Medikinet adult nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

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

die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma zu bestimmen (bzw. bei Cumarin die Koagulationszeiten).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen Blutdrucksenkende Arzneimittel
Methylphenidat kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die den Blutdruck erhöhen

Vorsicht ist geboten, wenn mit Methylphenidat behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (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. Im Falle von hohen Alkoholkonzentrationen kann das kinetische Profil in Richtung einer schnell-freisetzenden Darreichungsform verschoben werden. 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 und der Herzfrequenz. 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.

Anwendung mit anderen Arzneimitteln
Medikinet adult darf nicht zusammen mit H₂-Rezeptorenblockern, Antazida oder Protonenpumpen-Inhibitoren eingenommen werden, da es dabei zu einer rascheren Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge kommen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob 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 verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann Methylphenidat Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie, verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere ZNS-Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Medikinet adult 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 Auflistung sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im Zusammenhang mit Medikinet adult als auch mit anderen methylphenidathydrochloridhaltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Medikinet adult und anderen methylphenidathydrochloridhaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet. Die Tabelle basiert auf Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Gelegentlich: Gastroenteritis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, thrombozytopenische Purpura
Nicht bekannt: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Sehr häufig: Appetitminderung

Häufig: Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichts- und Größenzunahme bei längerer Anwendung bei Kindern*

Psychiatrische Erkrankungen*

Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig: abnormes Verhalten, Aggression*, Affektlabilität, Agitiertheit*, Anorexie, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit**, Schlafstörungen**, Libidoabnahme***, Panikattacken***, Stress***, Bruxismus***

Gelegentlich: Hypervigilanz, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Stimmungsänderungen, Stimmungsschwankungen, Zorn, Suizidgedanken*, Weinerlichkeit, psychotische Erkrankungen*, Tics* oder Verschlechterung vorbestehender Tics des Tourette-Syndroms*, Anspannung***

Selten: Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen

Sehr selten: Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, vorübergehende depressive Verstimmung*, anormales Denken, Apathie, stereotype (krankhaft häufig wiederholte) Verhaltensweisen, Überfokussierung
Nicht bekannt: Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Logorrhö.
Es wurden Fälle von Missbrauch und Ab-

hängigkeit beschrieben, öfter bei sofort freisetzungsfördernden Darreichungsformen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Tremor **, Somnolenz, Schwindel, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität

Gelegentlich: Sedierung, Akathisie***

Sehr selten: Krampfanfälle, choreo-athetoiden Bewegungen, reversibles ischämisches neurologisches Defizit, neuroleptisches malignes Syndrom (NMS; die Meldungen waren schlecht dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten auch andere Wirkstoffe, weshalb die Rolle von Methylphenidat unklar ist)

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen

Selten: Probleme mit der Augenakkommodation, Mydriasis, Sehstörungen

Herzkrankungen*

Häufig: Tachykardie**, Palpitationen, Arrhythmie

Gelegentlich: Brustschmerzen

Selten: Angina pectoris

Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt: supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen

Gefäßkrankungen*

Häufig: Hypertonie, periphere Kälte**

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe**

Nicht bekannt: Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea**, Mundtrockenheit**

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Magenbeschwerden und Erbrechen – Diese treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf und können durch Einnahme mit einer Mahlzeit gelindert werden. Dyspepsie***, Zahnschmerzen***

Gelegentlich: Verstopfung

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Leberenzymen

Sehr selten: gestörte Leberfunktion, einschließlich hepatisches Koma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hyperhidrose**, Alopezie, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria

Gelegentlich: angioneurotisches Ödem, bullöse Hauterkrankungen, exfoliative Hauterkrankungen

Selten: makulärer Hautausschlag, Erythem
Sehr selten: Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Myalgie, Muskelzucken, Muskelverspannungen***

Sehr selten: Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Trismus***

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Nicht bekannt: Inkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Nicht bekannt: Menstruationsstörungen, erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Pyrexie, Wachstumsverzögerung unter längerer Anwendung bei Kindern*, Gefühl der inneren Unruhe***, Fatigue**, Durst***

Sehr selten: plötzlicher Herztod*

Nicht bekannt: 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, reduzierte Thrombozytenzahl, anormale Zahl der weißen Blutkörperchen

* Siehe Abschnitt 4.4

** UAW aus klinischen Studien an erwachsenen Patienten, die mit größerer Häufigkeit als bei Kindern und Jugendlichen berichtet 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.bfarma.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzungsfördernde 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, Trockenheit der Schleimhäute und Rhabdomyolyse führen.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Medikinet adult-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 Methylphenidathydrochlorid ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; Psychostimulanzien, Mittel für die ADHD und Nootropika; zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06BA04

Wirkmechanismus:

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

Der Wirkmechanismus, durch den Medikinet adult mentale Veränderungen und Verhaltensänderungen bewirkt, ist nicht eindeutig geklärt, auch gibt es keinen schlüssigen Beweis dafür, wie diese Wirkungen mit dem Zustand des zentralen Nervensystems zusammenhängen. Es wird angenommen, dass die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die präsynaptischen Neuronen blockiert und die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum erhöht wird. Medikinet adult enthält ein racemisches Gemisch aus den d- und l-threo-Enantiomeren von Methylphenidathydrochlorid. Das d-Enantiomer ist pharmakologisch aktiver als das l-Enantiomer.

Medikinet adult wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien an erwachsenen Patienten untersucht: 363 Patienten wurden in der EMMA-Studie (1) untersucht bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. In der

QUMEA-Studie (2) wurden 162 Patienten insgesamt 20 Wochen behandelt, wobei nach der 8-wöchigen Doppelblindphase alle Patienten in der offenen Phase für weitere 12 Wochen mit Medikinet adult behandelt wurden. Hauptzielparameter in beiden Studien war die Abnahme des Score gemäß WRI (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Messzeitpunkt war Woche 24 (Studie 1) bzw. Woche 8 (Studie 2). Die Tagesdosis wurde beginnend mit 10 mg täglich in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit in wöchentlichen Schritten individuell titriert (Studie 1) bzw. beginnend mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (Studie 2). Dabei sollte eine Dosis von 60 mg täglich (Studie 1) bzw. 1 mg/kg Körpergewicht (Studie 2) nicht überschritten werden. In der ersten Studie war Methylphenidat zum Endpunkt durchschnittlich niedriger dosiert, 0,55 mg/kg KG (verabreichte Tagesdosis min. 10 mg, max. 60 mg) im Vergleich zur zweiten Studie, durchschnittlich 0,9 mg/kg KG (verabreichte Tagesdosis min. 20 mg, max. 120 mg). Eine größere Effektstärke für die Studienpopulation insgesamt wurde bei Verabreichung einer höheren durchschnittlichen Dosis (0,9 mg/kg KG) berechnet, wie es in der QUMEA-Studie der Fall war. In den klinischen Studien ergaben sich nur eingeschränkte Erfahrungen mit Tagesdosen über 80 mg täglich, da nur 2 Patienten mit 120 mg/Tag behandelt wurden.

Dosis-/Geschlechtseffekte

Aufgrund des Ergebnisses der ersten Studie (EMMA) kann nicht ausgeschlossen werden, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf Methylphenidat gibt und Frauen eventuell von geringeren Dosen profitieren. In dieser Studie zeigte sich bei Männern Wirksamkeit ausschließlich im höchsten Dosisbereich mit MPH > 0,7 mg/kg KG. Bei Frauen hingegen zeigte sich Wirksamkeit bereits im niedrigen (< 0,3 mg/kg KG) und mittleren Dosisbereich (0,3–0,7 mg/kg KG). Hinsichtlich der Symptomreduktion zeigte sich bei Frauen in der Hochdosisgruppe kein signifikanter Effekt und bezüglich der Response-Rate eine Wirksamkeit vergleichbar mit niedrigeren Dosisgruppen.

In der zweiten Studie (QUMEA) konnten diese Geschlechtseffekte nicht zuverlässig bestätigt werden, da der niedrige Dosisbereich nicht verabreicht wurde, und nur wenige Patienten im mittleren Dosisbereich behandelt wurden. In der Hochdosis-Gruppe war die Response-Rate bei Frauen signifikant höher im Vergleich Verum vs. Placebo, bei Männern wurde ein nicht-signifikantes Ergebnis erzielt. Bezüglich des Hauptzielparameters (Reduktion des WRI in Woche 8) wurde sowohl bei Männern als auch Frauen eine signifikante Reduktion des Score im Vergleich zu Placebo erzielt.

Für die Studienpopulation insgesamt liegen folgende Daten vor:

Für die Abnahme des Gesamtscore WRI in der EMMA-Studie in Woche 24 wurde eine Effektstärke von 0,39 und in der QUMEA-Studie in Woche 8 eine Effektstärke von 0,54 berechnet.

Die Responder-Rate in der QUMEA-Studie betrug 44,1 % vs. 18 % (Verum vs. Placebo), $p = 0,0004$.

Medikinet adult wurde in einer weiteren randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study - COMPAS-Studie) an 433 erwachsenen Patienten untersucht.

Die Teilnehmer erhielten entweder eine kognitive Verhaltenstherapie in Gruppen oder ein allgemeines klinisches Management mit Einzelangeboten für Beratungsgespräche zusätzlich zur täglichen Gabe von Placebo oder Medikinet adult. Die Behandlung wurde über insgesamt 52 Wochen durchgeführt. Hauptzielparameter der Studie war die Reduktion der ADHS Symptomatik, gemessen an der Abnahme des CAARS-O: L score zwischen Baseline und nach 12 Wochen Therapie.

Im Ergebnis konnte die Überlegenheit einer Kombination aus Gruppentherapie oder klinischem Management mit Medikinet adult im Vergleich zur jeweiligen Kombination mit Placebo im Sinne einer Verbesserung der ADHS-Symptome gezeigt werden.

Die ADHS-Symptome nahmen unter Medikinet adult deutlich ab ($n = 210$; adjusted mean ADHD Index score, 16,2; ES = -0,81) im Vergleich zu Placebo ($n = 209$; adjusted mean ADHD Index score, 17,9; ES = -0,50). Der Unterschied war signifikant (ADHD Index score Unterschied von Medikinet adult gegenüber Placebo -1,7; 97,5 % CI, -3,0 zu -0,4; 95 % CI, -2,8 zu -0,6; $p = 0,003$).

Die durchschnittliche Tagesdosis (SD) der 179 mit Medikinet adult behandelten Patienten betrug 48,8 (20,2) mg.

Die COMPAS-Studie zeigte, dass psychologische Interventionen unter kontrollierten Bedingungen bei Erwachsenen in der Kombination mit Medikinet adult bessere Behandlungseffekte (über insgesamt 52 Wochen) hervorbrachten als in Kombination mit Placebo.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Erfolgt die Einnahme bei Erwachsenen morgens nach dem Frühstück, wird der nicht retardierte Anteil der Hartkapsel rasch gelöst und eine initiale maximale Konzentration nach durchschnittlich 2 Stunden erreicht. Danach wird nach der Magenpassage im Dünndarm Methylphenidat-hydrochlorid aus dem retardierten Anteil der Hartkapsel freigesetzt und trägt zur Ausbildung einer Plateauphase über einen Zeitraum zwischen 3 h und 4 h bei, während der die Konzentrationen nicht unter 75 % der maximal erreichten Konzentrationen absinken. Der resorbierte Anteil von Methylphenidat-hydrochlorid bei einmal täglicher Anwendung ist vergleichbar zu dem konventioneller schnell freisetzender Formulierungen, die zweimal täglich gegeben werden.

Medikinet adult vereinigt die Vorteile einer raschen Anflutung mit dem Aufbau einer länger anhaltenden Plateauphase.

Nach einmal täglicher Gabe von Medikinet adult 20 mg nach einem Frühstück wurden folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt:

$C_{max} = 6,4$ ng/ml, $t_{max} = 2,75$ h, $AUC_{inf} = 48,9$ ng · h · ml⁻¹ und $t_{1/2} = 3,2$ h

Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) sowie die maximale Plasmakonzentration sind dosisproportional.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln mit hohem Fettanteil verzögert die Resorption (t_{max}) um annähernd 1,5 Stunden. Ob Medikinet adult mit einer normalen oder kalorienreichen Mahlzeit eingenommen wird zeigt keinen Unterschied in der Bioverfügbarkeit. Der Plasmakonzentrationsverlauf zeigt einen gleichen Verlauf in Bezug auf die Resorption.

Es ist nötig, dass Medikinet adult zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Nahrungsmittelaufnahme hat einen Effekt, der eine signifikante und relevante Retardierung zeigt. Dies rechtfertigt die Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln. Eine Empfehlung bezüglich der Art des Nahrungsmittels ist nicht notwendig.

Verabreichung des Kapselinhalts geöffneter Kapseln

Die C_{max} -, t_{max} - und AUC-Werte des Kapselinhalts geöffneter Kapseln sind vergleichbar (bioäquivalent) mit den intakten Kapseln. Daher kann Medikinet adult entweder als ganze Kapsel eingenommen oder der Kapselinhalt einer geöffneten Kapsel kann auf Apfelsmus/Joghurt gestreut unverzüglich eingenommen und, ohne zu kauen, geschluckt werden.

Alter

Die Pharmakokinetik von Medikinet adult wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht untersucht.

Systemische Verfügbarkeit

Aufgrund des ausgeprägten „First-Pass“-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit bei etwa 30 % (11–51 %) der Dosis.

Verteilung

Im Blut werden Methylphenidat und seine Metaboliten im Plasma (57 %) und in den Erythrozyten (43 %) verteilt. Methylphenidat und seine Metaboliten haben eine geringe Plasmaprotein-Bindung (10–33 %). Das Verteilungsvolumen nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt 2,2 l/kg (2,65 ± 1,1 l/kg für d-Methylphenidat und 1,8 ± 0,9 l/kg für l-Methylphenidat).

Elimination

Methylphenidat wird mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden aus dem Plasma ausgeschieden. Die durchschnittliche systemische Clearance nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt 0,565 l/h/kg (0,40 ± 0,12 l/h/kg für d-Methylphenidat und 0,73 ± 0,28 l/h/kg für l-Methylphenidat). Nach oraler Gabe werden etwa 78–97 % der Dosis in 48 bis 86 Stunden über den Urin und 1 bis 3 % über Fäzes in metabolischer Form ausgeschieden. Nur eine geringe Menge (< 1 %) unverändertes Methylphenidat ist im Urin auffindbar. Ein

Großteil einer intravenösen Dosis (89 %) wird mit dem Urin innerhalb 16 Stunden, wahrscheinlich ungeachtet des pH-Wertes, als Ritalinsäure mit dem Urin ausgeschieden.

Es gibt scheinbar keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit Hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Probanden.

Pharmakokinetische Eigenschaften von Methylphenidat wurden weder an Kindern unter 6 Jahren noch an Älteren über 65 Jahren erfasst.

Die renale Ausscheidung von Ritalinsäure kann im Falle einer verschlechterten Nierenfunktion verringert sein.

Der Großteil der Dosis wird als 2-Phenyl-2-Piperidyl-Essigsäure (PPAA, 60–86 %) mit dem Urin ausgeschieden.

Patientenkategorisierung

Es gibt keine ersichtlichen Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten von Methylphenidat bei hyperaktiven Kindern und gesunden erwachsenen Probanden.

Eliminationsdaten von Patienten mit normaler Nierenfunktion lassen darauf schließen, dass die renale Ausscheidung von unverändertem Methylphenidat bei bestehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion, kaum verringert wird. Trotzdem kann die renale Ausscheidung von PPAA verringert sein.

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 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

Kapselinhalt:

Sucrose (Saccharose)
Maisstärke
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.)
Talkum
Triethylcitrat
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Natriumdodecylsulfat
Simeticon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Methylcellulose
Sorbinsäure (Ph. Eur.)
Indigocarmin-Aluminiumhydroxid (E132)

Kapselhülle von Medikinet adult 5 mg:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat
Gereinigtes Wasser

Zusätzlich bei Medikinet adult

10 mg/- 20 mg:
Erythrosin (E127), Patentblau V (E131)

Zusätzlich bei Medikinet adult

30 mg/- 40 mg/- 50 mg/- 60 mg:
Erythrosin (E127), Eisen(II,III)-oxid (E172), Indigocarmin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Medikinet adult 5 mg:

3 Jahre

Medikinet adult 10 mg/- 20 mg/- 30 mg/- 40 mg:

4 Jahre

Medikinet adult 50 mg/- 60 mg:

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Medikinet adult 5 mg

Schachteln mit 20, 26, 28, 50, 52, 60 Hartkapseln, retardiert in Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie.

Medikinet adult 10 mg

Schachteln mit 26, 28, 50, 52, 56, 60, 78 Hartkapseln, retardiert in Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie.

Medikinet adult 20 mg/- 30 mg

Schachteln mit 26, 28, 50, 52, 56, 60, 78 Hartkapseln, retardiert in Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie.

Medikinet adult 40 mg

Schachteln mit 26, 28, 50, 52, 56, 60 Hartkapseln, retardiert in Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie.

Medikinet adult 50 mg/- 60 mg

Schachteln mit 28, 30, 40 Hartkapseln, retardiert in Durchdrückpackungen aus PVC/PVdC-Aluminiumfolie.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

MEDICE Pharma GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Deutschland
Telefon: (02371) 937-111
Telefax: (02371) 937-329
e-mail: info@medice-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Medikinet adult 5 mg Hartkapseln, retardiert: 66747.00.00
Medikinet adult 10 mg Hartkapseln, retardiert: 63890.00.00
Medikinet adult 20 mg Hartkapseln, retardiert: 63891.00.00
Medikinet adult 30 mg Hartkapseln, retardiert: 65964.00.00
Medikinet adult 40 mg Hartkapseln, retardiert: 65965.00.00
Medikinet adult 50 mg Hartkapseln, retardiert: 88862.00.00
Medikinet adult 60 mg Hartkapseln, retardiert: 88863.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Medikinet adult 5 mg

Datum der Erteilung der Zulassungen:
20.02.2008

Medikinet adult 10 mg/- 20 mg

Datum der Erteilung der Zulassungen:
13.02.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
29.06.2011

Medikinet adult 30 mg/- 40 mg

Datum der Erteilung der Zulassungen:
11.09.2006

Medikinet adult 50 mg/- 60 mg

Datum der Erteilung der Zulassungen:
19.12.2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt