



XXIV. GP.-NR

14604 /AB

Alois Stöger
Bundesminister

Frau
Präsidentin des Nationalrates
Mag.^a Barbara Prammer
Parlament
1017 Wien

23. Juli 2013

zu 14844 /J

GZ: BMG-11001/0153-I/A/15/2013

Wien, am 18. Juli 2013

Sehr geehrte Frau Präsidentin!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische
Anfrage Nr. 14844/J der Abgeordneten Mühlberghuber und weiterer Abgeordneter
nach den mir vorliegenden Informationen wie folgt:

Den nachstehenden Ausführungen ist Folgendes voranzustellen:

Bei Ritalin handelt es sich um ein Produkt mit dem Wirkstoff Methylphenidat (ATC-Code N06BA04), zu dem sich mehrere wirkstoffgleiche Produkte sowohl in nicht retardierter als auch in retardierter Darreichungsform im Erstattungskodex (EKO) unter den Handelsnamen „Ritalin“, „Medikinet“ und „Concerta“ befinden.

Ergänzend wird angemerkt, dass neben Methylphenidat auch der Wirkstoff Atomoxetin (ATC-Code N06BA09) zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) geeignet ist.

Frage 1:

Ritalin 10 mg-Tabletten (die nicht retardierte Darreichungsform) sind (entsprechend der Angabe in der Fachinformation) seit 9. Juli 1997 zugelassen, Anwendungsgebiet: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Der Wirkstoff Methylphenidat ist jedoch schon seit über einem halben Jahrhundert bekannt.

Fragen 2 bis 5:

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger hat dazu die nachstehende Tabelle übermittelt und Folgendes mitgeteilt:

„Ritalin ist der Handelsname von Arzneispezialitäten mit dem Wirkstoff Methylphenidat. Da diese Substanz auch unter den Handelsnamen Medikinet und Concerta angeboten wird, beziehen sich die angeführten Daten auf alle Methylphenidat-Präparate. Inkludiert ist auch die ADHS-Substanz Atomoxetin, das unter dem Handelsnamen Strattera verfügbar ist.“

Patient/inn/enanzahl nach Alter

Jahr	Altersgruppe			
	0-3 ^[1]	3-6	6-14	14-18
2008 ^[2]	1	36	3.650	1.202
2009	4	43	4.138	1.637
2010	0	18	3.462	2.118
2011	2	31	4.063	1.878
2012	0	49	4.268	1.972

Frage 6:

Ja. Die zu den Fragen 2 bis 5 angeführten Präparate sind mit mehreren Wirkstärken im Erstattungskodex angeführt, wobei spezielle Bedingungen vorgesehen sind (Erstverordnung durch Fachärztinnen/-ärzte etc., ich verweise auf den Erstattungskodex bei den entsprechenden Produkten).

Frage 7:

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger hat dazu die nachstehende Darstellung übermittelt:

Kosten für alle methylphenidathaltigen Produkte inklusive Ritalin (Beträge in €)

VSTR	2008	2009	2010	2011	2012
Alle KV-Träger	1.796.261	2.014.563	2.257.532	2.499.935	2.627.273
GKK Wien	376.232	414.268	478.293	519.976	577.577
GKK Niederösterreich	242.659	267.273	280.749	304.389	327.322
GKK Burgenland	36.655	38.675	46.528	56.739	71.277
GKK Oberösterreich	284.660	308.443	313.028	346.302	355.099
GKK Steiermark	231.095	250.603	255.659	262.359	267.742
GKK Kärnten	104.125	129.194	170.492	196.807	206.836
GKK Salzburg	161.052	177.940	205.086	227.920	230.202
GKK Tirol	64.195	80.566	109.156	132.073	137.202

^[1] Kindern unter 3 Jahren wird Ritalin nur in seltenen Ausnahmefällen verordnet. Da mit einer Ausnahme jeweils nur eine Packung eingelöst wurde, könnte es sich bei den angeführten Zahlen um Datenfehler oder Verordnungsirrtümer handeln.

^[2] für 2008 sind die Daten der SVA nicht verfügbar

VSTR	2008	2009	2010	2011	2012
GKK Vorarlberg	44.297	67.146	80.909	100.015	108.439
Betriebskrankenkassen	12.392	16.798	19.073	26.665	24.313
VA öffentl. Bediensteter	133.933	136.641	154.284	170.157	165.164
VA d. österr. Eisenbahnen und Bergbau	37.062	40.863	46.763	48.206	44.486
SVA d. gewerbl. Wirtschaft	55.975	71.147	79.683	86.227	93.055
SVA d. Bauern	11.929	15.008	17.828	22.102	18.560

Der Hauptverband weist darauf hin, dass diese Daten die auf Kosten der sozialen Krankenversicherung im extramuralen Bereich abgegebenen Verordnungen umfassen und führt in diesem Zusammenhang weiter aus:

„Der Preis einzelner wirkstoffgleicher, nicht retardierter Nachfolgepräparate von Ritalin im Grünen Bereich des EKO liegt unter der Rezeptgebühr, diese Verordnungen werden somit (im Regelfall) nicht mit Krankenversicherungsträgern abgerechnet und daher (meist) auch nicht erfasst.“

Kosten für Verordnungen von Präparaten, deren Preis unter der Rezeptgebühr liegt, an Personen, die nicht von der Rezeptgebühr befreit waren, sind daher darin nicht enthalten (weil nur Packungen von befreiten Personen mit solchen Beträgen zur Verrechnung mit einem Versicherungsträger kommen). Verordnungen an Personen, die nicht rezeptgebührenbefreit sind, werden nicht mit einer Kasse verrechnet, sondern von den Patienten in der Apotheke bar bezahlt, darüber besteht keine Übersicht.“

Weiters fließt auch der Bereich der Kostenerstattung nicht in die vorliegenden Daten ein.“

Fragen 8 bis 10:

Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, 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.

Ärztinnen und Ärzte, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwenden, müssen regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für die einzelnen Patient/inn/en neu bewerten, indem behandlungsfreie Zeitabschnitte eingelegt werden, um das Verhalten der Patient/inn/en ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.

Das bekannte Nebenwirkungsprofil des Präparates einschließlich möglicher länger andauernder Erscheinungen (z.B. Wachstumsstörungen) ist in Abschnitt 4.8 der als Beilage angeschlossenen gültigen Fachinformation beschrieben. Diese entspricht dem in den Gremien der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) beschlossenen und für alle Mitgliedstaaten verbindlichen europäischen Standard. Die Abschnitte 4.2 und 4.4 des Dokumentes beschreiben die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen zur Verordnung.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ulrich Högl".

Beilage

Parl. Anfrage 14844/J

BEILAGE

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ritalin 10 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält:

Methylphenidat Hydrochlorid 10 mg

Sonstige Bestandteile: 40 mg Lactose, 48 mg Weizenstärke

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Weisse, runde Tabletten mit Bruchkerbe. In die Tabletten sind die Zeichen „CG“ auf der einen und „A/B“ auf der anderen Seite eingestanzt.

Die Tabletten sind in gleiche Hälften teilbar.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10 gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

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

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

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

Eine entsprechende pädagogische Einstufung ist essenziell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulanz zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

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

Laufende Überwachung

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

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

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

Dosierung

Kinder und Jugendliche (6 bis 18 Jahre)

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

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

Die Tageshöchstdosis von Methylphenidat ist 60 mg, auf 2 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Die Dosis richtet sich nach dem Alter und der Schwere der Symptome, der klinischen Beurteilung und dem Ansprechen des Patienten.

Bei der Behandlung des ADHS sollte versucht werden, den Zeitpunkt der Verabreichung mit dem Auftreten der größten schulischen, verhaltensbedingten und sozialen Belastungen abzustimmen.

Der Behandlungsbeginn erfolgt mit 1-2 mal täglich 5 mg (= ½ Tablette Ritalin 10 mg). Die Dosis wird wöchentlich um 5-10 mg gesteigert, bis eine Besserung eintritt.

Erwachsene

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

Ältere Patienten

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

Kinder unter 6 Jahren

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

Hinweise

Die letzte Einnahme sollte im Allgemeinen nicht später als 4 Stunden vor dem Schlafengehen erfolgen um Einschlafproblemen vorzubeugen.

Wenn jedoch wie Wirkung von Ritalin abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen und/oder Schlafstörungen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis am Abend kann helfen, dieses Problem zu beseitigen.

Die Pros und Kontras einer kleinen Dosis am Abend versus Probleme beim Einschlafen müssen in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit etwas Flüssigkeit zu oder zwischen den Mahlzeiten einzunehmen.

Wurde aus Versehen eine Dosis ausgelassen, so sollte sie so bald als möglich nachgeholt werden. Die restliche Tagesdosis sollte dann zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie

Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

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

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Methylphenidat oder einen der sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d.h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (in Abschnitt 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und 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 Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei Erwachsenen

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

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

Herz-Kreislaufstatus

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

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

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

Die Anwendung vom Methylphenidat ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden

Herz- Kreislauferkrankungen, wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

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

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

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

Zerebrovaskuläre Störungen

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

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

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

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

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

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

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

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

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat, sollten strikt auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären. Auch 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 zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zu Grunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Tics

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

Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit

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

Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehandelter Bipolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/-manischen Schubs bestehen. Vor

Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz 'Psychiatrische Erkrankungen' und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.

Wachstum

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

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

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

Krampfanfälle

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

Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

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

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

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

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

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

Absetzen

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

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

Müdigkeit

Methylphenidat sollte nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungs-zuständen angewendet werden.

Sonstige Bestandteile:

Galactose-Intoleranz

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

Weizenstärke kann in geringen Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

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

Drogenscreening

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

Nieren- oder Leberinsuffizienz

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

Hämatologische Effekte

Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Methylphenidat ist nicht vollständig bekannt. Patienten, bei welchen eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollten deshalb sorgfältig überwacht werden und es sollte periodisch ein komplettes Differentialblutbild und eine Zählung der Thrombozyten durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken.

Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion

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

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 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 Methylphenidat verstärken. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Anwendung mit halogenierten Narkotika

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

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

Die Langzeit-Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob 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.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

Nicht bekannt: Pancytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash und Hautausschläge

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Anorexie, Appetitverlust, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*

Psychiatrische Erkrankungen*

Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität

Häufig: Anorexia, Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, Abnormes Verhalten

Gelegentlich: psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ruhelosigkeit, Weinerlichkeit, Tics* oder Verschlechterung bestehender Ticks des Tourette-Syndrom*, Hypervigilanz, Schlafstörungen,

Selten: Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen

Sehr selten: Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren

Nicht bekannt: Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz

Gelegentlich: Sedierung, Tremor

Sehr selten: Konvulsionen, 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).

Nicht bekannt: Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle*, Migräne

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen,

Selten: Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen

Herzerkrankungen*

Häufig: Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Brustschmerzen

Selten: Angina pectoris

Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt

Nicht bekannt: supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen

Gefäßerkrankungen*

Häufig: Hypertonie

Sehr selten: Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte, Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Häufig: Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Diarröhö, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen. Diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen; Mundtrockenheit

Gelegentlich: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzymwerte

Selten: Abnormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Aloperie, Pruritus, Rash, Urtikaria

Gelegentlich: angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen

Selten: Hyperhidrose, fleckiger Ausschlag, Erythem

Sehr selten: Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Myalgie, Muskelzuckungen

Sehr selten: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*

Gelegentlich: Brustschmerzen, Müdigkeit

Sehr selten: Plötzlicher Herztod*

Nicht bekannt: Brustbeschwerden, Hyperpyrexie

Untersuchungen

Häufig: Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust*

Gelegentlich: Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzyme

Sehr selten: erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch

*** siehe Abschnitt 4.4**

Nervosität und Schlaflosigkeit sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Sie treten zu Beginn der Behandlung auf und lassen sich dadurch beherrschen, indem man die Dosis reduziert und/ oder auf die Verabreichung am Nachmittag oder Abend verzichtet.

4.9 Überdosierung

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

Anzeichen und Symptome:

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

Behandlung:

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosierung.

Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

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

Einleitung der Magenspülung einer sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychostimulans , Methylphenidat (ATC Code No6BA04)

Ritalin ist ein Racemat, das aus einer Mischung von d-Methylphenidat (d-MPH) und l-Methylphenidat (l-MPH) im Verhältnis 1:1 besteht.

Ritalin ist ein leichtes zentralnervöses Stimulans, welches mehr Wirkung auf mentale als auf motorische Aktivitäten aufweist. Seine Wirkungsweise beim Menschen ist noch nicht vollständig geklärt, aber man nimmt an, dass seine stimulierende Wirkung auf einer Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in das Striatum ohne gleichzeitige Auslösung einer Freisetzung von Dopamin beruht. Der Mechanismus durch den Ritalin bei Kindern eine spezifische mentale und verhaltensmäßige Wirkung hervorruft, ist noch nicht geklärt. Auch die Zusammenhänge dieses Effektes mit dem Funktionszustand des Zentralnervensystems sind nicht genau bekannt.

Es wird angenommen, dass das L-Enantiomer pharmakologisch nicht aktiv ist.

In einer Studie mit 75 gesunden Freiwilligen wurde die Auswirkung einer Behandlung mit 40 mg Dexamethylphenidat-hydrochlorid, dem pharmakologisch aktiven d-Enantiomer von Ritalin, auf den QT/QTc Intervall untersucht. Die maximale mittlere Verlängerung des QTcF Intervalls lag bei <5 ms, die obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls war unter 10 ms für den gesamten Zeitraum gemessen an Vergleichsgruppe versus Plazebo. Dieser lag unter der Grenze für klinische Bedenken und es war kein Zusammenhang zwischen Exposition und Respons evident.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Methylphenidat wird nach oraler Verabreichung rasch und nahezu vollständig resorbiert. Wegen des starken First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit $22\pm8\%$ für das D-Enantiomer und $5\pm3\%$ für das L-Enantiomer. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption. Maximale Plasmakonzentrationen von ca. 40 nmol/L (11 ng/ml) werden im Mittel 1 - 2 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die Werte der Plasmakonzentrationen variieren zwischen den verschiedenen Patienten stark. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) ist ebenso wie die maximale Plasmakonzentration proportional zur verabreichten Dosis.

Verteilung:

Methylphenidat und seine Metaboliten verteilen sich zwischen Plasma (57%) und Erythrocyten (43%). Die Proteinbindung ist mit 10 - 33 % gering. Das Verteilungsvolumen des Racemats betrug $2,65 \pm 1,11 \text{ l/kg}$ für d-MPH und $1,80 \pm 0,91 \text{ l/kg}$ für l-MPH..

Metabolismus:

Methylphenidat wird rasch und in großem Umfang durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen des Hauptmetaboliten – α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure (Ritalinsäure) – werden ca. 2 Stunden nach Verabreichung erreicht und sind 30 bis 50mal höher als die der unveränderten Substanz. Die Halbwertszeit von α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure ist doppelt so groß wie die von Methylphenidat und seine mittlere systemische Clearance beträgt $0,17 \text{ l/h/kg}$. Die hydroxylierten Metaboliten (Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinsäure) sind nur in geringer Menge nachweisbar. Für den therapeutischen Effekt scheint in erster Linie der unveränderte Wirkstoff verantwortlich zu sein.

Elimination:

Methylphenidat wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 2 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Die systemische Clearance beträgt $0,40 \pm 0,12 \text{ l/h/kg}$ für d-MPH und $0,73 \pm 0,28 \text{ l/h/kg}$ für l-MPH. Von der verabreichten oralen Dosis werden innerhalb von 48 - 96 Stunden 78 - 97 % im Urin und 1,3 % in den Faeces in Form von Metaboliten ausgeschieden. Nur eine geringe Menge (<1%) unverändertes Methylphenidat scheint im Urin auf. Der Großteil der Dosis wird im Urin als α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure (60 bis 86%) ausgeschieden.

Patientencharakteristika:

Es gibt keine wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen überaktiven Kindern und gesunden erwachsenen Probanden. Die Eliminationswerte von Patienten mit normaler Nierenfunktion lassen vermuten, dass die Ausscheidung von unverändertem Methylphenidat durch die Niere bei eingeschränkter Nierenfunktion kaum vermindert wird. Auch die renale Ausscheidung des Metaboliten α -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure kann herabgesetzt sein.

5.3 Pröklinische Daten zur Sicherheit

Daten zu Karzinogenität

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

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

Schwangerschaft-Embryonale/Fötale Entwicklung

Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten und Kaninchen eingestuft. Bei

Ratten mit mütterlicherseits toxischen Dosen wurde fötale Toxizität (z.B. totaler Wurfverlust) und Mütter-Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumphosphat, Laktose, Weizenstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PA/AL/PVC-Aluminium) mit 30 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSGNUMMER

1-22028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

9. Juli 1997/30.08.2004

10. STAND DER INFORMATIONEN

02.2013

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

SG, apothekenpflichtig