FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tuzulby 20 mg Retardkautabletten
Tuzulby 30 mg Retardkautabletten
Tuzulby 40 mg Retardkautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tuzulby 20 mg Retardkautabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 17,30 mg Methylphenidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 6,1 mg Aspartam (E 951).

Tuzulby 30 mg Retardkautabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 25,95 mg Methylphenidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 9,15 mg Aspartam (E 951).

Tuzulby 40 mg Retardkautabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Methylphenidathydrochlorid, entsprechend 34,59 mg Methylphenidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 12,2 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardkautablette

Tuzulby 20 mg Retardkautabletten sind gesprenkelte, cremefarbene, 6,8 x 14,7 mm große, kapselförmige beschichtete Tabletten mit der Prägung „N2“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Kautablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tuzulby 30 mg Retardkautabletten sind gesprenkelte, cremefarbene, kapselförmige, überzogene Tabletten mit den Abmessungen 7,7 x 16,8 mm. Auf der einen Seite ist „N3“ eingeprägt und auf der anderen Seite befindet sich eine Bruchkerbe.

Die Kautablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tuzulby 40 mg Retardkautabletten sind gesprenkelte, cremefarbene, 8,5 x 18,5 mm große kapselförmige, beschichtete Tabletten mit der Prägung „NP14" auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tuzulby ist als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren indiziert, wenn sich Abhilfemaßnahmen allein als unzureichend erweisen.
Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern erfolgen. Die Diagnose sollte gemäß den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vierte Ausgabe (DSM-IV) oder den Richtlinien der *International Classification of Diseases*, zehnte Revision (ICD-10) gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Eine Diagnose kann nicht allein auf Grundlage des Vorhandenseins eines oder mehrerer Symptome gestellt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Tuzulby Retardkautabletten bestehen aus einer Komponente mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (30 % der Dosis, die einen raschen Wirkungseintritt gewährleistet) und einer Komponente mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (70 % der Dosis, die dazu dient, therapeutische Plasmaspiegel über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten). Dieses Arzneimittel ist so konzipiert, dass es für einen Zeitraum von etwa 8 Stunden nach der Anwendung therapeutische Plasmaspiegel liefert (siehe auch Abschnitt 5.2).

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

Möglicherweise sind andere Methylphenidat-haltige Arzneimittel mit unterschiedlicher Stärke verfügbar.
Beim Wechsel der Anwendung von Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu Tuzulby-Retardkautabletten als Einzeldosis ist die Gesamtexposition gegenüber Methylphenidat vergleichbar mit der gleichen Gesamtdosis der zweimal täglich angewendeten Rezeptur mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.
Die empfohlene Dosis von Tuzulby sollte der täglichen Gesamtdosis der Rezeptur mit sofortiger Wirkstofffreisetzung entsprechen und darf eine Gesamtdosis von 60 mg nicht überschreiten. Beispiele sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Methylphenidat-Dosis mit sofortiger Freisetzung	**Tuzulby Dosis**
10 mg Methylphenidat zweimal täglich	20 mg einmal täglich
15 mg Methylphenidat zweimal täglich	30 mg einmal täglich
20 mg Methylphenidat zweimal täglich	40 mg einmal täglich
30 mg Methylphenidat zweimal täglich	60 mg einmal täglich

Behandlung von hyperkinetischen Störungen/ADHS bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren bis zum Ende des 17. Lebensjahres)
Für Patienten ab 6 Jahren bis zum Ende des 17. Lebensjahres beträgt die empfohlene Anfangsdosis 20 mg, die einmal täglich morgens oral eingenommen wird. Die Dosis kann wöchentlich in Schritten von 10 mg, 15 mg oder 20 mg erhöht oder verringert werden. Die Dosierungen von 10 mg und 15 mg können jeweils durch das Teilen der 20-mg- bzw. 30-mg-Tabletten mithilfe der Bruchkerbe in zwei Hälften erreicht werden. Die Dosis muss entsprechend den Behandlungsbedürfnissen und Reaktionen des Patienten individuell angepasst werden.

Die maximale Tagesdosis Methylphenidat beträgt 60 mg zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (jünger als 18 Jahre) mit ADHS.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren bis zum Ende des 17. Lebensjahres)
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurden nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat darf und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Die Behandlung mit Methylphenidat wird normalerweise während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über einen längeren Zeitraum (über 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren bis zum Ende des 17. Lebensjahres) mit ADHS anwendet, muss den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten regelmäßig neu bewerten und Probezeiten ohne Arzneimittel einlegen, um das Verhalten des Patienten ohne Pharmakotherapie zu beurteilen Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal jährlich abzusetzen, um den Zustand des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Verbesserung kann möglicherweise aufrechterhalten werden, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wird.

Dosisreduktion und Absetzen
Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn sich die Symptome nach entsprechender Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht bessern. Bei paradoxer Verschlimmerung der Symptome oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen muss die Dosierung reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.

<u>Spezielle Populationen</u>

Erwachsene
Methylphenidat ist nicht zur Anwendung bei Erwachsenen mit ADHS angezeigt. Sicherheit und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

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

Leberfunktionsstörung
Methylphenidat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung
Methylphenidat wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

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

<u>Art der Anwendung</u>

Tuzulby ist zum Einnehmen bestimmt.

Tuzulby muss einmal täglich morgens mit oder ohne Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tuzulby muss gekaut und darf nicht im Ganzen oder zerkleinert geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen dieser Arzneimittel, da das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Vorgeschichte von schwerer Depression, Anorexie nervosa/anorektischen Störungen, Selbstmordtendenzen, psychotischen Symptomen, schweren Stimmungsstörungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischer/Borderline-Persönlichkeitsstörung
- Diagnose oder Vorgeschichte einer schweren und episodischen bipolaren (affektiven) Störung (Typ 1) (die nicht gut kontrolliert wird)
- Vorhandene Herz-Kreislauf-Erkrankungen, darunter starker Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch bedeutsame angeborene Herzfehler, Kardiomyopathien, Herzinfarkt, potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die durch eine Funktionsstörung der Ionenkanäle verursacht werden) (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorhandene zerebrovaskuläre Erkrankungen, zerebrales Aneurysma, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall oder bekannte Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Entscheidung zur Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung der Schwere und Chronizität der Symptome des Kindes/des Jugendlichen im Verhältnis zu seinem Alter beruhen.

Screening vor der Behandlung

Vor der Verschreibung muss eine grundlegende Bewertung des Herz-Kreislauf-Status des Patienten, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz, durchgeführt werden. Eine umfassende Anamnese muss begleitende Arzneimittel, frühere und gegenwärtige komorbide medizinische und psychiatrische Störungen oder Symptome, Familienanamnese von plötzlichen Herz-/unerklärlichen Todesfällen und genaue Aufzeichnung der Größe und des Gewichts vor der Behandlung in einer Wachstumskurve (siehe Abschnitt 4.3) dokumentieren.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitanwendung von Methylphenidat wurden nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat darf und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Die Behandlung mit Methylphenidat wird normalerweise während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeittherapie (d. h. über 12 Monate) müssen entsprechend den Vorgaben in den Abschnitten 4.2 und 4.4 kontinuierlich sorgfältig hinsichtlich ihres Herz-Kreislauf-Status, ihres Wachstums, ihres Appetits und der Entwicklung von neuen oder der Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen überwacht werden. Zu den zu beobachtenden psychiatrischen Störungen, auf die geachtet werden muss, zählen unter anderem motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Unruhe, Angst, Depression,

Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, Mangel an Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Methylphenidat über einen längeren Zeitraum (über 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS anwendet, muss den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten regelmäßig neu bewerten und Probezeiten ohne Arzneimittel einlegen, um das Verhalten des Patienten ohne Pharmakotherapie zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal jährlich abzusetzen, um den Zustand des Kindes/Jugendlichen zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Verbesserung kann möglicherweise anhalten, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt wird.

Herz-Kreislauf-Status

Bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Stimulanzien in Erwägung gezogen wird, muss eine sorgfältige Anamnese durchgeführt werden (einschließlich der Beurteilung, ob in der Familie Fälle von plötzlichen Herzerkrankungen oder unerklärlichen Todesfällen oder bösartigen Herzrhythmusstörungen auftraten) und es muss eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um das Vorhandensein einer Herzerkrankung festzustellen. Wenn die ersten Befunde auf eine solche Vorgeschichte oder Erkrankung hinweisen, müssen weitere Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten durchgeführt werden. Patienten, bei denen während der Methylphenidat-Behandlung Symptome wie Herzklopfen, Schmerzen in der Brust bei Belastung, unerklärliche Synkopen, Dyspnoe oder andere Symptome auftreten, die auf eine Herzerkrankung hindeuten, müssen sich umgehend einer kardiologischen Untersuchung durch einen Spezialisten unterziehen.

Analysen von Daten aus klinischen Studien zu Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS zeigten, dass es bei Patienten, die Methylphenidat einnehmen, im Vergleich zu den Kontrollpersonen häufig zu Veränderungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks von über 10 mmHg kommt. Die kurz- und langfristigen klinischen Folgen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt, jedoch kann die Möglichkeit klinischer Komplikationen aufgrund der in den Daten der klinischen Studien beobachteten Effekte nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren gesundheitlicher Zustand durch einen Anstieg des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte. Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist.

Der Herz-Kreislauf-Status muss sorgfältig überwacht werden. Blutdruck und Puls müssen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einem Perzentildiagramm dokumentiert werden.

Plötzlicher Tod und bereits bestehende strukturelle Herzanomalien oder andere schwere Herzerkrankungen
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulanzien des zentralen Nervensystems (ZNS) in üblichen Dosen wurde über plötzliche Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen berichtet, von denen einige strukturelle Herzanomalien oder andere schwerwiegende Herzprobleme aufwiesen. Obwohl einige schwerwiegende Herzprobleme allein schon ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Tod mit sich bringen können, werden Stimulanzien für Kinder oder Jugendliche mit bekannten strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathie, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die sie anfälliger für die sympathomimetischen Wirkungen von Stimulanzien machen können, nicht empfohlen.

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse
Der Missbrauch von Stimulanzien des ZNS kann zu plötzlichem Tod und anderen schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen führen.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen
Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskuläre Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie etwa einer Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gleichzeitige Einnahme von blutdrucksteigernden

Arzneimitteln) müssen nach Beginn der Behandlung mit Methylphenidat bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome untersucht werden.

Eine zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf den Kontakt mit Methylphenidat zu sein. Es gibt kaum Hinweise darauf, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das erstmalige Auftreten von Symptomen kann ein erster Hinweis auf ein zugrunde liegendes klinisches Problem sein. Eine frühzeitige Diagnose aufgrund eines starken Verdachts kann ein sofortiges Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose muss daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, bei dem während der Methylphenidat-Therapie neue neurologische Symptome auftreten, die mit einer zerebralen Ischämie übereinstimmen. Zu diesen Symptomen können starke Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen der Koordination, des Sehvermögens, der Sprache, des Sprechens oder des Gedächtnisses gehören.

Psychiatrische Störungen

Komorbiditäten psychiatrischer Störungen kommen bei ADHS häufig vor und sollten bei der Verschreibung stimulierender Produkte berücksichtigt werden. Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung bestehender psychiatrischer Störungen darf Methylphenidat nicht gegeben werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken für den Patienten.

Die Entwicklung *neuer* oder die Verschlechterung bestehender psychiatrischer Störungen muss bei jeder Dosisanpassung, dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Termin überwacht werden. Ein Abbruch der Behandlung kann angebracht sein.

Verschlimmerung bereits bestehender psychotischer oder manischer Symptome

Bei psychotischen Patienten kann die Anwendung von Methylphenidat die Symptome von Verhaltensstörungen 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 vorherige psychotische Erkrankung oder Manie in der Anamnese können bei üblichen Dosen durch Methylphenidat verursacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls manische oder psychotische Symptome auftreten, muss ein möglicher ursächlicher Zusammenhang mit Methylphenidat in Betracht gezogen werden, und ein Abbruch der Behandlung kann angebracht sein.

Aggressives oder feindseliges Verhalten

Die Entstehung oder Verschlimmerung von Aggression oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien verursacht werden. Patienten, die mit Methylphenidat behandelt werden, müssen zu Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Termin engmaschig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit überwacht werden. Bei Patienten mit Verhaltensänderungen muss der Arzt prüfen, ob eine Anpassung des Behandlungsschemas erforderlich ist. Dabei muss er bedenken, dass eine Dosissteigerung oder -reduzierung angebracht sein kann.

Suizidalität

Patienten, bei denen während der Behandlung einer ADHS Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, müssen umgehend von ihrem Arzt untersucht werden. Eine Verschlimmerung einer zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher ursächlicher Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung müssen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung einer zugrunde

liegenden psychiatrischen Erkrankung kann erforderlich sein und ein mögliches Absetzen von Methylphenidat sollte in Betracht gezogen werden.

Tics

Methylphenidat wird mit dem Auftreten oder der Verschlimmerung motorischer und verbaler Tics in Verbindung gebracht. Es wurde auch über eine Verschlimmerung des Tourette-Syndroms berichtet. Vor der Anwendung von Methylphenidat muss die Familienanamnese erhoben und bei Kindern eine klinische Untersuchung auf Tics oder Tourette-Syndrom durchgeführt werden. Während der Behandlung mit Methylphenidat müssen die Patienten regelmäßig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von Tics überwacht werden. Eine Überwachung muss bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jedem Termin erfolgen.

Angst, Unruhe oder Anspannung

Methylphenidat wird mit der Verschlimmerung bereits bestehender Angst-, Unruhe- oder Anspannungsstörungen in Verbindung gebracht. Vor der Anwendung von Methylphenidat muss eine klinische Untersuchung auf Angst, Unruhe oder Anspannung erfolgen und die Patienten müssen während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jedem Termin regelmäßig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome untersucht werden.

Bipolare Störung

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit komorbider bipolarer Störung (einschließlich unbehandelter bipolarer Störung vom Typ 1 oder anderer Formen der bipolaren Störung) geboten, da Bedenken hinsichtlich einer möglichen Auslösung einer gemischten/manischen Episode bei solchen Patienten bestehen. Vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat müssen Patienten mit komorbiden depressiven Symptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für eine bipolare Störung besteht. Eine solche Untersuchung muss eine detaillierte psychiatrische Anamnese umfassen, einschließlich einer Familienanamnese in Bezug auf Selbstmord, bipolare Störungen und Depressionen. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige kontinuierliche Überwachung unerlässlich (siehe oben „Psychiatrische Störungen“ und Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Termin auf Symptome überwacht werden.

Wachstum

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

Die Auswirkungen von Methylphenidat auf die endgültige Körpergröße und das endgültige Gewicht sind derzeit unbekannt und werden untersucht.

Während der Behandlung mit Methylphenidat muss das Wachstum überwacht werden. Größe, Gewicht und Appetit müssen mindestens alle 6 Monate mithilfe einer Wachstumskurve dokumentiert werden. Bei Patienten, deren Wachstum oder deren Größen- bzw. Gewichtszunahme nicht die erwartete ist, muss die Behandlung möglicherweise unterbrochen werden.

Krampfanfälle

Methylphenidat muss bei Patienten mit Epilepsie mit Vorsicht angewendet werden. Methylphenidat kann die Krampfschwelle bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten in der Anamnese ohne Krampfanfälle und in seltenen Fällen auch bei Patienten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und ohne EEG-Auffälligkeiten senken. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, muss Methylphenidat abgesetzt werden.

Erhöhter Augeninnendruck und Glaukom

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

Missbrauch, Fehlanwendung und Zweckentfremdung

Die Patienten müssen hinsichtlich des Risikos einer Zweckentfremdung, Fehlanwendung und eines Missbrauchs von Methylphenidat sorgfältig überwacht werden.

Methylphenidat muss bei Patienten mit bekannter Arzneimittel- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit eines Missbrauchs, einer Fehlanwendung und einer Zweckentfremdung besteht.

Chronischer Missbrauch von Methylphenidat kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit unterschiedlich ausgeprägtem abnormalem Verhalten führen. Insbesondere als Reaktion auf parenteralen Missbrauch kann es zu deutlichen psychotischen Episoden kommen.

Bei der Entscheidung über die Behandlung einer ADHS müssen das Alter des Patienten, das Vorhandensein von Risikofaktoren für substanzbezogene Störungen (wie etwa eine komorbide oppositionelle Trotzstörung oder Verhaltensstörung und bipolare Störung) und früherer oder aktueller Substanzmissbrauch berücksichtigt werden. Vorsicht ist bei emotional instabilen Patienten geboten, beispielsweise bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, da diese Patienten die Dosis eigenmächtig erhöhen könnten.

Für manche Patienten mit einem hohen Risiko für Substanzmissbrauch sind Methylphenidat oder andere Stimulanzien möglicherweise nicht geeignet, und eine Behandlung ohne Stimulanzien sollte in Betracht gezogen werden.

Absetzen

Während des Absetzens ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, da sich dadurch sowohl Depressionen als auch chronische Überaktivität offenbaren können. Bei manchen Patienten kann eine langfristige Nachsorge erforderlich sein.

Beim Absetzen nach Missbrauch ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, da es zu schweren Depressionen kommen kann.

Wahl der Methylphenidat-Formulierung

Die Wahl der Formulierung eines methylphenidathaltigen Produkts muss vom behandelnden Arzt im Einzelfall entschieden werden und hängt von der beabsichtigten Wirkungsdauer ab.

Drogenscreening

Dieses Produkt enthält Methylphenidat, das insbesondere bei einem Immunoassay-Screeningtest zu einem falsch positiven Laborergebnis auf Amphetamine führen kann.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

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

Hämatologische Effekte

Die Langzeitsicherheit einer Behandlung mit Methylphenidat ist nicht vollständig bekannt. Im Falle einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderer Veränderungen, einschließlich solcher, die auf schwere Nieren- oder Lebererkrankungen hinweisen, muss ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Priapismus

Im Zusammenhang mit Methylphenidat-Produkten wurde über verlängerte und schmerzhafte Erektionen berichtet, vorwiegend im Zusammenhang mit einer Änderung des Methylphenidat-Behandlungsschemas. Patienten, bei denen ungewöhnlich anhaltende oder häufige und schmerzhafte Erektionen auftreten, müssen sofort einen Arzt aufsuchen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Aspartam (E 951)
Tuzulby 20 mg Retardkautabletten enthalten 6,1 mg Aspartam (E 951) pro Tablette.
Tuzulby 30 mg Retardkautabletten enthalten 9,15 mg Aspartam (E 951) pro Tablette.
Tuzulby 40 mg Retardkautabletten enthalten 12,2 mg Aspartam (E 951) pro Tablette.
Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie..

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkung

Es ist nicht bekannt, wie Methylphenidat die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel beeinflusst. Daher ist bei der Kombination von Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln Vorsicht geboten, insbesondere wenn diese ein schmales therapeutisches Fenster haben.

Methylphenidat wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch Cytochrom P450 metabolisiert. Es ist nicht zu erwarten, dass Induktoren oder Inhibitoren des Cytochrom P450 einen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylphenidat haben. Umgekehrt hemmen die D- und L-Enantiomere von Methylphenidat die Cytochrome P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in nennenswertem Umfang.

Es gibt jedoch Berichte, die darauf hinweisen, dass Methylphenidat den Metabolismus von Cumarin-Antikoagulanzien, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) hemmen kann. Bei Beginn und Beendigung einer Behandlung mit Methylphenidat kann es erforderlich sein, die Dosierung dieser bereits eingenommenen Arzneimittel anzupassen und die Arzneimittelplasmakonzentrationen (oder im Falle von Cumarin die Gerinnungszeiten) festzustellen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antihypertensive Arzneimittel
Methylphenidat kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck verringern.

Anwendung mit Arzneimitteln, die den Blutdruck erhöhen
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Methylphenidat und anderen Arzneimitteln, die ebenfalls den Blutdruck erhöhen können, behandelt werden (siehe auch Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).

Wegen der Möglichkeit einer hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten kontraindiziert, die (derzeit oder innerhalb der letzten zwei Wochen) mit MAO-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Verwendung mit Alkohol
Alkohol kann die Nebenwirkungen psychoaktiver Arzneimittel, einschließlich Methylphenidat, auf das ZNS verstärken. Deshalb ist es für Patienten ratsam, während der Behandlung auf Alkohol zu verzichten.

Verwendung mit halogenierten Anästhetika
Während einer Operation besteht das Risiko eines plötzlichen Anstiegs von Blutdruck und Herzfrequenz. Wenn eine Operation geplant ist, sollte am Tag der Operation keine Methylphenidat-Behandlung erfolgen.

Verwendung mit zentral wirkenden α_2-Agonisten (z. B. Clonidin)
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clonidin wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich plötzlicher Todesfälle, berichtet. Die Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirkenden Alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Arzneimitteln
Bei der Anwendung von Methylphenidat zusammen mit dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Antipsychotika, ist Vorsicht geboten. Da eine vorherrschende Wirkung von Methylphenidat in einer Erhöhung des extrazellulären Dopaminspiegels besteht, können bei gleichzeitiger Anwendung von Methylphenidat und direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten, einschließlich Antipsychotika, pharmakodynamische Wechselwirkungen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3.400 Schwangerschaften, bei denen im ersten Trimester eine Exposition stattfand, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler insgesamt hin. Es gab eine geringfügig erhöhte Inzidenz von Herzfehlbildungen (gepooltes adjustiertes relatives Risiko 1,3; 95 % CI 1,0–1,6). Das entspricht 3 zusätzlichen Kindern mit angeborenen Herzfehlbildungen pro 1.000 Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimester Methylphenidat erhielten, im Vergleich zu Schwangerschaften ohne Exposition. In Spontanberichten wurde über Fälle neonataler kardiorespiratorischer Toxizität, insbesondere fetaler Tachykardie und Atemnot, berichtet.

Tierexperimentelle Studien haben bei maternaltoxischen Dosen Hinweise auf eine reproduktive Toxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Methylphenidat darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, es wurde klinisch entschieden, dass eine Verschiebung der Behandlung ein größeres Risiko für die Schwangerschaft bedeuten könnte.

Stillen

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

Es liegt ein Fallbericht über einen Säugling vor, der während des Expositionszeitraums eine nicht näher bezeichnete Gewichtsabnahme erlitt, sich jedoch erholte und an Gewicht zunahm, nachdem die Mutter die Behandlung mit Methylphenidat abgebrochen hatte.

Eine Gefahr für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen oder eine Methylphenidat-Therapie unterbrochen/beendet werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Methylphenidat auf die Fertilität beim Menschen vor.
Methylphenidat beeinträchtigte die Fertilität männlicher oder weiblicher Mäuse nicht.
In Tierstudien wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

Methylphenidat hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. Patienten sollten vor diesen möglichen Wirkungen gewarnt und darauf hingewiesen werden, dass sie im Falle einer Beeinträchtigung potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden sollten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen wurden die häufigsten unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung als sehr häufig gemeldet: verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Übelkeit und Mundtrockenheit.

Tabellarische Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 1 zeigt alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auf, die im Rahmen klinischer Studien und in Spontanberichten nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Methylphenidat beobachtet wurden, sowie jene, die im Zusammenhang mit anderen Methylphenidathydrochlorid-Formulierungen gemeldet wurden. Wenn die Häufigkeit aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit Methylphenidat und der Methylphenidat-Formulierung unterschiedlich war, wurde die höchste Häufigkeit aus beiden Sicherheitsdatenbanken verwendet.
Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und der Häufigkeitskonvention wie folgt aufgeführt: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**	**Häufigkeitskategorie**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, thrombozytopenische Purpura	Sehr selten
	Panzytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, Schwellung der Ohrmuschel, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus*, Hautausschläge und Hautreizungen*	Gelegentlich
Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen*	Verminderter Appetit**	Sehr häufig
	Anorexie, mäßig reduziertes Gewicht, verlangsamte Wachstumsrate*	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen*	Schlaflosigkeit, Nervosität	Sehr häufig
	Abnormales Verhalten, Aggression*, Affektlabilität, Unruhe*, Anorexie, Angst*, Depressionen*, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit**, Schlafstörung**, verminderte Libido**, Panikattacke, Stress, Bruxismus	Häufig
	Hypervigilanz, akustische, visuelle und taktile Halluzinationen*, Stimmungsschwankungen, Wut, Suizidgedanken*, Weinerlichkeit, psychotische Störungen*, Tics*, Verschlechterung bestehender Tics oder des Tourette-Syndroms*, Anspannung, Gefühlsarmut	Gelegentlich
	Manie*, Desorientierung, Libidostörung, Zwangsstörung (einschließlich Trichotillomanie und Dermatillomanie)	Selten
	Selbstmordversuch, Selbstmord*, vorübergehende depressive Stimmung*, anormales Denken, Apathie	Sehr selten
	Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrungszustand, Abhängigkeit*****, Logorrhoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Zittern**, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität	Häufig
	Sedierung, Akathisie, verminderter Appetit	Gelegentlich
	Krämpfe, choreoathetoide Bewegungen, reversibles ischämisches neurologisches	Sehr selten

	Defizit, malignes neuroleptisches Syndrom (NMS)***	
	Zerebrovaskuläre Erkrankungen* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Unfälle, zerebrale Arteriitis, Hirnokklusion), Grand mal Konvulsionen*, Migräne, Dysphämie	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, trockenes Auge******	Gelegentlich
	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen	Selten
	Erhöhter Augeninnendruck, Glaukom	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie, Herzklopfen, Arrhythmie	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich
	Angina Pectoris	Selten
	Herzstillstand, Myokardinfarkt	Sehr selten
	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen	Nicht bekannt
Vaskuläre Erkrankungen	Hypertonie, peripheres Kältegefühl**	Häufig
	Zerebrale Arteriitis und/oder Okklusion, Raynaud-Syndrom	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit**, Mundtrockenheit**	Sehr häufig
	Bauchschmerzen, Durchfall, Magenbeschwerden, Erbrechen, Dyspepsie*, Zahnschmerzen*	Häufig
	Obstipation	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Gelegentlich
	Abnorme Leberfunktionen, einschließlich hepatisches Koma	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrose**, Alopezie, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Häufig
	Angioödem, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen	Gelegentlich
	Makulöser Ausschlag, Erythem	Selten
	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
	Myalgie, Muskelzucken, Muskelverspannung	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	Sehr selten
	Trismus	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie	Gelegentlich
	Inkontinenz	Nicht bekannt
	Gynäkomastie	Selten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörung, Priapismus, verstärkte und verlängerte Erektion	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Wachstumsverzögerung bei längerer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*, Gefühl der Zerfahrenheit, Ermüdung**, Durst	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich
	Plötzlicher Herztod*	Sehr selten
	Brustkorbbeschwerden, Hyperpyrexie	Nicht bekannt
Untersuchungen	Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz (normalerweise eine Erhöhung)*, Gewichtsabnahme*	Häufig
	Herzgeräusch*, erhöhte Leberenzyme	Gelegentlich
	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, verringerte Thrombozytenzahl, abnormales Blutbild	Sehr selten

* Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

** Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien bei erwachsenen Patienten, die mit einer höheren Häufigkeit berichtet wurden als bei Kindern und Jugendlichen.

*** Die Berichte waren unzureichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten auch andere Arzneimittel, so dass die Rolle von Methylphenidat unklar ist.

**** Diese treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf und können durch eine begleitende Nahrungsaufnahme gelindert werden.

***** Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger im Zusammenhang mit Rezepturen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Verbindung mit der Anwendung von ZNS-Stimulanzien in üblichen Dosen wurden in sehr seltenen Fällen auch plötzliche Todesfälle bei Kindern berichtet. Einige der Kinder wiesen strukturelle Herzfehler oder andere schwere Herzprobleme auf. Der kardiovaskuläre Status muss sorgfältig beurteilt und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Für Österreich:
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Für Deutschland:
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit Überdosierung muss die verzögerte Freisetzung von Methylphenidat aus Formulierungen mit verlängerter Wirkdauer berücksichtigt werden.

Anzeichen und Symptome

Eine akute Überdosierung, hauptsächlich aufgrund einer Überstimulation des zentralen und sympathischen Nervensystems, kann zu Erbrechen, Unruhe, Zittern, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Konvulsionen (möglicherweise gefolgt von einem Koma), Euphorie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirium, Schwitzen, Erröten, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Mydriasis, Trockenheit der Schleimhäute und Rhabdomyolyse führen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen eine Methylphenidat-Überdosierung. Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzungen und vor äußeren Reizen, die eine bereits vorhandene Überreizung verstärken würden, geschützt werden. Wenn die Anzeichen und Symptome nicht zu schwerwiegend sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Mageninhalt durch Erbrechen oder eine Magenspülung entleert werden. Vor der Durchführung einer Magenspülung etwaige Unruhezustände und Krampfanfälle behandeln und die Atemwege schützen. Zu den weiteren Maßnahmen zur gastrointestinalen Entgiftung gehören die Gabe von Aktivkohle und eines Abführmittels. Bei schwerer Intoxikation sollte vor der Magenspülung eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins angewendet werden.

Um einen ausreichenden Kreislauf und Atemaustausch aufrechtzuerhalten, muss eine intensivmedizinische Betreuung gewährleistet sein; zur Verminderung der Hyperpyrexie können externe Kühlverfahren erforderlich sein.

Die Wirksamkeit der Peritonealdialyse oder extrakorporalen Hämodialyse bei einer Methylphenidat-Überdosis wurde nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika, ATC-Code: N06BA04

Wirkungsmechanismus

Methylphenidat ist ein ZNS-Stimulans (Psychostimulans) mit stärker ausgeprägten Auswirkungen auf die zentralen als auf die motorischen Aktivitäten. Methylphenidat existiert in vier Stereoisomeren, wobei die Threo-Form die pharmakodynamisch aktive Konfiguration ist. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Der Wirkungsmechanismus beim Menschen ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass die Wirkung auf einer Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum beruht, ohne dass es zu einer Dopaminausschüttung kommt. Insbesondere bindet Methylphenidat an Dopamintransporter (DAT) und Noradrenalintransporter (NET), die normalerweise für die Wiederaufnahme dieser Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt verantwortlich sind. Es blockiert diese Transporter und führt zu einem Anstieg der synaptischen Dopamin- (DA) und Noradrenalin- (NE) Werte und zu einem Anstieg des extrazellulären DA im Striatum, Nucleus accumbens und präfrontalen Kortex. Sowohl die DA-Rezeptorsubtypen 1 (D1) und 2 (D2) als auch der μ-Opioidrezeptor sind für die lohnende und therapeutische Wirkung von Methylphenidat wichtig. Der Mechanismus, durch den Methylphenidat die kognitiven und verhaltensbezogenen Auswirkungen hervorruft, ist jedoch nicht eindeutig geklärt.

Die zentral stimulierende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, der psychophysischen Aktivität sowie in einer Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Ermüdung. Die indirekte sympathikomimetische Wirkung von Methylphenidat kann beim Menschen außerdem zu einer Erhöhung des Blutdrucks, einer Beschleunigung der Pulsfrequenz und einer Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen. Normalerweise sind diese Effekte nicht sehr ausgeprägt. Methylphenidat kann den Appetit verringern und in hohen Dosen zu einem Anstieg der Körpertemperatur führen. Bei hohen Dosen oder längerem Gebrauch können auch Verhaltensstereotypien ausgelöst werden.

Populations-pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Modellierung und Simulation

Für Methylphenidat wurden populationspharmakokinetische Modelle für die Rezepturen mit verlängerter und sofortiger Wirkstofffreisetzung entwickelt. Es zeigte sich, dass zwischen den Behandlungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung eine Ähnlichkeit hinsichtlich des PD-Ergebnisses bestand.
Mittels Modellierung und Simulation wurde der Einfluss der Unterschiede in der Form des PK-Profils zwischen Rezepturen mit verlängerter und sofortiger Wirkstofffreisetzung auf die Wirksamkeit beurteilt, dargestellt als SKAMP-Score in der Zielpopulation von Kindern mit ADHS. Die Ergebnisse der Analyse untermauerten die behauptete klinische Nichtunterlegenheit der vorgeschlagenen Rezepturen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung im Vergleich zur Rezeptur mit sofortiger Wirkstofffreisetzung im Zeitraum von 12 Stunden nach Einnahme der Dosis.

Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tuzulby wurde in einer multizentrischen, dosisoptimierten, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 90 pädiatrischen Studienteilnehmern in einem Laborklassenzimmer untersucht. Teilnahmeberechtigt waren männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 6 und 12 Jahren mit der Diagnose einer kombinierten oder Aufmerksamkeitsdefizitstörung und dem Bedarf einer medikamentösen Behandlung ihrer Erkrankung. Die Diagnose wurde mithilfe des Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS), des Clinical Global Impression of Severity (CGI-S; Punktzahl ≥ 3) und der Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS; ≥ 90. Perzentil in der Hyperaktivitäts-Impulsivitäts-Subskala, der Unaufmerksamkeits-Subskala oder der Gesamtpunktzahl) gestellt. Die Studie begann mit einer 6-wöchigen offenen Dosisoptimierungsphase mit einer Anfangsdosis von 20 mg Methylphenidathydrochlorid. Die Patienten wurden angewiesen, jeweils eine Tablette einmal täglich morgens zu kauen. Die Dosis konnte wöchentlich in Schritten von 10 bis 20 mg erhöht werden, bis eine optimale Dosis oder die maximale Dosis von 60 mg/Tag erreicht wurde. Sechsundachzig (86) der 90 aufgenommenen Studienteilnehmer nahmen dann an einem einwöchigen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenbehandlungszeitraum mit der individuell optimierten Dosis von Methylphenidathydrochlorid oder Placebo teil. Am Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums beurteilten die Prüfer und Lehrer im Laborklassenzimmer die Aufmerksamkeit und das Verhalten der Studienteilnehmer im Tagesverlauf mithilfe der Bewertungsskala von Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn und Pelham (SKAMP). Zur Beurteilung der primären und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsparameter wurde der kombinierte SKAMP-Score verwendet, der 0,75, 2, 4, 8, 10, 12 und

13 Stunden nach der Anwendung während des Laborunterrichtstages am Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums gemessen wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Durchschnitt der Behandlungseffekte über alle oben angegebenen Zeitpunkte während des Unterrichtstages. Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsparameter waren Beginn und Dauer der klinischen Wirkung.

Insgesamt wurden 85 Studienteilnehmer mit einem Durchschnittsalter (Standardabweichung, SD) von 9,6 (1,69) Jahren untersucht, sowohl männliche als auch weibliche Studienteilnehmer, mit entweder hispanischer oder lateinamerikanischer oder nicht-hispanischer/-lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit. 27,1 % hatten den ADHS-Typ mit Aufmerksamkeitsdefizit und 72,9 % den kombinierten ADHS-Typ; alle von ihnen hatten zu Beginn einen ADHD-RS-Wert von ≥ 90. Perzentil. Insgesamt 39 (43,3 %) Studienteilnehmer hatten zuvor Arzneimittel eingenommen. Die am häufigsten zuvor eingenommenen Arzneimittel waren zentral wirksame Sympathomimetika (37,8 %). Im Hinblick auf den primären Endpunkt war Methylphenidathydrochlorid dem Placebo statistisch signifikant überlegen. Auch 0,75, 2, 4 und 8 Stunden nach der Anwendung zeigte Methylphenidathydrochlorid eine Verbesserung gegenüber dem Placebo. Der Wirkungseintritt von Methylphenidathydrochlorid wurde 2 Stunden nach der Anwendung festgestellt und die Wirksamkeit blieb über den 8-Stunden-Zeitraum hinaus bestehen. Die Werte der SKAMP-Unterskala verliefen analog zum SKAMP-Kombinationsscore. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie zu den primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsvariablen werden in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Ergebnisse der primären und wichtigsten sekundären Wirksamkeitsvariablen

Wirksamkeitsendpunkte	Placebo	Methylphenidathydrochlorid	Behandlungsunterschied
Primärer Endpunkt: Kombinierte SKAMP-Ergebnisse nach der Anwendung bei Termin 9			
Durchschnitt über alle Zeitpunkte nach der Anwendung			
N:	43	42	
LS-Mittelwert (SE):	19,1 (1,39)	12,1 (1,41)	-7,0 (1,99), p < 0,001
Wichtige sekundäre Endpunkte: Kombinierte SKAMP-Ergebnisse nach der Anwendung bei Termin 9			
0,75 Stunden nach Einnahme	18,3 (1,60)	10,2 (1,62)	-8,2 (2,28), p < 0,001
2 Stunden nach Einnahme	20,3 (1,60)	7,5 (1,62)	-12,8 (2,28), p < 0,001
4 Stunden nach Einnahme	19,9 (1,60)	7,6 (1,62)	-12,3 (2,28), p < 0,001
8 Stunden nach Einnahme	19,4 (1,60)	11,6 (1,62)	-7,8 (2,28), p < 0,001
10 Stunden nach Einnahme	17,7 (1,60)	14,3 (1,62)	-3,4 (2,28), p = 0,133
12 Stunden nach Einnahme	19,4 (1,60)	16,5 (1,62)	-2,9 (2,28), p = 0,206
13 Stunden nach Einnahme	18,5 (1,60)	16,9 (1,62)	-1,6 (2,28), p = 0,496
PERMP-Ergebnisse nach der Anwendung bei Termin 9			
Durchschnitt über alle Zeitpunkte nach der Anwendung			
N:	43	42	
LS-Mittelwert (SE):	103,5 (7,20)	128,0 (7,30)	24,5 (10,25), p = 0,017

LS: kleinste Quadrate; PERMP: Permanent Product Measure of Performance; SE: Standardfehler; SKAMP: Swanson-, Kotin-, Agler-, M-Flynn- und Pelham-Bewertungsskala.

Sowohl die Werte für „Clinical Global Impressions-Severity“ (CGI-S) als auch „Clinical Global Impressions-Improvement“ (CGI-I) verbesserten sich während der offenen Dosisoptimierungsphase. Am Ende der offenen Phase wurde bei allen Studienteilnehmern eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung gegenüber CGI-I festgestellt. Während der offenen Dosisoptimierungsphase wurden auch Verbesserungen auf der ADHD-Bewertungsskala (RS) beobachtet, und die meisten Studienteilnehmer galten als ADHD-RS-Responder. Auf allen Comprehensive Psychopathological Rating Scales (CPRS) zeigte sich zwischen dem Ausgangswert und dem 8. Termin ein Rückgang der Werte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Wirkstoff Methylphenidathydrochlorid wird aus den Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung schnell und fast vollständig resorbiert. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus betrug die absolute Bioverfügbarkeit 22 ± 8 % für das D-Enantiomer und 5±3 % für das L-Enantiomer. Im Durchschnitt 1 – 2 Stunden nach der Anwendung von 0,30 mg/kg werden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von ca. 11 ng/ml erreicht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und die C_{max}sind proportional zur Dosis.

Nach einer einzelnen oralen Dosis von 40 mg Methylphenidathydrochlorid unter Fastenbedingungen erreichte das Plasma-Methylphenidat seine maximale Konzentration (C_{max}) im Medianwert 5 Stunden nach Einnahme. Methylphenidat C_{max} und Exposition (Bereich unter der Kurve, AUC) waren jeweils ca. 12 ng/ml und 112 ng×h/ml.

Nach einer oralen Einzeldosis von 40 mg unter nüchternen Bedingungen wies Methylphenidathydrochlorid C_{max}- und AUC-Werte von jeweils ca. 15 ng/ml und 133 ng×h/ml auf. Sowohl AUC als auch C_{max} waren nach einer Einzeldosis von Retardkautabletten bei gesunden Teilnehmern unter nüchternen Bedingungen im Dosisbereich von 20 – 40 mg ebenfalls dosisproportional.

Es bestehen erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Plasmakonzentration.

Lebensmitteleffekt
Eine fettreiche Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration und erhöhte C_{max} und systemische Exposition ($AUC_{0-\infty}$) von Methylphenidat um etwa 4 % und 20 %, nach einmaliger Gabe von 40 mg Methylphenidathydrochlorid.

Verteilung

Im Blut verteilen sich Methylphenidat und seine Metaboliten zwischen Plasma (57 %) und Erythrozyten (43 %). Die Bindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten an Plasmaproteine ist gering bei 10–33 %. Das Verteilungsvolumen beträgt 2,65±1,11 l/kg für D-Methylphenidat und 1,80±0,91 l/kg für L-Methylphenidat.

Biotransformation

Methylphenidat wird schnell und fast vollständig durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Es wird hauptsächlich in Ritalinsäure abgebaut. Die maximalen Plasmaspiegel von Ritalinsäure werden bei einer Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung etwa 2 Stunden nach Einnahme erreicht und liegen 30- bis 50-mal höher als die von Methylphenidat. Die Halbwertszeit von Ritalinsäure ist etwa doppelt so lang wie die von Methylphenidat und die systemische Clearance beträgt 0,17 l/h/kg. Dadurch kann es bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer Anreicherung kommen. Da Ritalinsäure keine oder nur eine geringe pharmakodynamische Aktivität besitzt, spielt sie therapeutisch eine untergeordnete Rolle. Es sind nur geringe Mengen hydroxylierter Metaboliten (z. B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinsäure) nachweisbar.
Die therapeutische Wirkung scheint hauptsächlich auf Methylphenidat beschränkt zu sein.

Elimination

Die Plasmakonzentrationen von Methylphenidat nehmen nach Einnahme von Methylphenidathydrochlorid monophasisch ab. Die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit von Methylphenidat betrug bei gesunden Teilnehmern nach der Anwendung einer einzelnen 40-mg-Dosis etwa 5 Stunden. Nur kleine Mengen (< 1 %) von unverändertem Methylphenidat treten im Urin auf. Der größte Teil der Dosis wird als Ritalinsäure (60–86 %), vermutlich pH-unabhängig, über den Urin ausgeschieden.

Es scheint keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Teilnehmer zu geben. Eliminationsdaten von Patienten mit normaler Nierenfunktion weisen darauf hin, dass die renale Elimination von nicht metabolisiertem Methylphenidat durch eine eingeschränkte Nierenfunktion kaum beeinträchtigt wird. Die renale Ausscheidung des Hauptmetaboliten Ritalinsäure kann verringert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

In lebenslangen Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde nur bei männlichen Mäusen eine erhöhte Anzahl bösartiger Lebertumoren festgestellt. Die Bedeutung dieses Befundes für den Menschen ist unbekannt.

Methylphenidat hatte bei einem Vielfachen der klinischen Dosis keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung oder Fruchtbarkeit.

Schwangerschaft - embrionale/fötale Entwicklung

Methylphenidat gilt bei Ratten und Kaninchen nicht als teratogen. Bei Ratten wurde bei maternal toxischen Dosen eine fötale Toxizität (d. h. vollständiger Verlust des Wurfes) und maternale Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumpolystyrolsulfonat
Povidon (E 1201)
Triacetin (E 1518)
Poly(vinylacetat)
Natriumdodecylsulfat
Mannitol (E 421)
Xanthangummi (E 415)
Crospovidon (E 1202)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Guar (E 412)
Aspartam (E 951)
Citronensäure
Kirsch-Aroma
Talkum (E 553b)
Siliciumdioxid zur dentalen Anwendung
Magnesiumstearat

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: 28 oder 30 Retardkautabletten in einer 60 ml-HDPE-Flasche inklusive eines 2 g-Trockenmittelbehältnisses mit kindersicherem Verschluss (PP).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1907/001 (20 mg x 30 Retardkautabletten)
EU/1/24/1907/004 (20 mg x 28 Retardkautabletten)

EU/1/24/1907/002 (30 mg x 30 Retardkautabletten)
EU/1/24/1907/005 (30 mg x 28 Retardkautabletten)

EU/1/24/1907/003 (40 mg x 30 Retardkautabletten)
EU/1/24/1907/006 (40 mg x 28 Retardkautabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.02.2025

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur. https://www.ema.europa.eu.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur. https://www.ema.europa.eu.

Version: Met3/4