

Die europäische Harmonisierung der Methylphenidat-Behandlung

**Dr. Detlef Wermelskirchen
JANSSEN-CILAG**

Rechtliche Grundlage: Artikel 31 Verfahren

- 22. Juni 2007: EU-Kommission beauftragt das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EU-Arzneimittelbehörde (EMA) zur Durchführung eines Risikobewertungsverfahrens aller Methylphenidate (MPH) auf Grundlage des Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG
- Auslöser: Sicherheitsbedenken, insbesondere bezüglich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Risiken
- Verfahren: CHMP prüft Sicherheitsdaten aller, innerhalb der EU zugelassenen, MPH-haltigen Präparate aus vorklinischen und klinischen Studien, Spontanmeldungen und Literatur und erstellt eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung

Artikel 31 Verfahren: Ergebnis

- 27. Mai 2009 : EU-Kommission bestätigt auf Empfehlung des CHMP ein weiterhin günstiges Nutzen-/Risikoverhältnis einer MPH-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren) mit ADHS und empfiehlt, die Verordnungsfähigkeit aufrechtzuerhalten
- Die Prüfung zeigte aber auch, dass die Produktinformationen der verschiedenen Hersteller und Länder bisher keine einheitlichen Angaben zu Sicherheitsaspekten wie Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen aufwiesen

Harmonized Summary of Product Characteristics (SPC)

AMENDMENTS TO BE INCLUDED IN THE RELEVANT SECTIONS OF THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS FOR METHYLPHENIDATE CONTAINING MEDICINAL PRODUCTS

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

...[]...

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylphenidate is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years of age and over when remedial measures alone prove insufficient. Treatment must be under the supervision of a specialist in childhood behavioural disorders. Diagnosis should be made according to DSM-IV criteria or the guidelines in ICD-10 and should be based on a complete history and evaluation of the patient. Diagnosis cannot be made solely on the presence of one or more symptom.

The specific aetiology of this syndrome is unknown, and there is no single diagnostic test. Adequate diagnosis requires the use of medical and specialised psychological, educational, and social resources.

A comprehensive treatment programme typically includes psychological, educational and social measures as well as pharmacotherapy and is aimed at stabilising children with a behavioural syndrome characterised by symptoms which may include chronic history of short attention span, distractibility, emotional lability, impulsivity, moderate to severe hyperactivity, minor neurological signs and abnormal EEG. Learning may or may not be impaired.

Methylphenidate treatment is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age.

Appropriate educational placement is essential, and psychosocial intervention is generally necessary. Where remedial measures alone prove insufficient, the decision to prescribe a stimulant must be based on rigorous assessment of the severity of the child's symptoms. The use of methylphenidate should always be used in this way according to the licensed indication and according to prescribing / diagnostic guidelines.

4.2 Posology and method of administration

...[]...

Treatment must be initiated under the supervision of a specialist in childhood and/or adolescent behavioural disorders.

Pre-treatment screening:

Prior to prescribing, it is necessary to conduct a baseline evaluation of a patient's cardiovascular status including blood pressure and heart rate. A comprehensive history should document concomitant medications, past and present co-morbid medical and psychiatric disorders or symptoms, family history of sudden cardiac/unexplained death and accurate recording of pre-treatment height and weight on a growth chart (see sections 4.3 and 4.4)

.....

Artikel 31 Verfahren: Umsetzung durch das BfArM

- Zur weiteren Verbesserung der Patientensicherheit und um den gleichen Gesundheitsschutz EU-weit herzustellen, wurden die (deutschen) Hersteller verpflichtet, zum 01.09.2009 ihre Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformationen) wie folgt zu ändern:
 - Aktualisierung und Harmonisierung aller Präparat-unspezifischen, den Wirkstoff Methylphenidat betreffenden Angaben
 - Aufnahme einheitlicher Handlungsempfehlungen zu Untersuchungen und Maßnahmen vor Ersteinstellung sowie zur laufenden Überwachung einer Therapie mit Methylphenidat

Hilfsmittel zur Aufklärung

- Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellen vollständig vereinheitlichte Hilfsmittel zur Risikominimierung bereit, die alle wichtigen Hinweise aus dem Abschnitt „4. Klinische Angaben“ der zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels enthalten:
 - Verschreibungsleitfaden für Ärzte
 - Prüfliste für Maßnahmen vor der Verschreibung und für die kontinuierliche Überwachung für verschreibende Ärzte und, soweit möglich, für Betreuungspersonen

Zentrale Elemente der harmonisierten
Fachinformationen Methylphenidat-haltiger
Präparate

&

*konsequente Änderungen der Concerta®
Fachinformation*

4.1 Anwendungsgebiete I

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

- ab einem Alter von 6 Jahren

- im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie
 - ... umfasst i.d.R. psychologische, pädagogische, soziale als auch pharmako-therapeutische Maßnahmen (= Leitlinien)

- wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben (≠ LL bei schwerwiegender ADHS)

-

4.1 Anwendungsgebiete II

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

➤

➤ Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. (neu!)

➤ bisher: „...Behandlung darf nur unter Aufsicht eines Arztes begonnen werden, der in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfahren ist“

➤ Diagnose anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung I

Neu: Untersuchungen vor Behandlungsbeginn („soll“)

- **Kardiovaskulärer Status inkl. Blutdruck, Herzfrequenz und kardiovaskulärer Familienanamnese**
 - **kardiale Untersuchung durch Spezialisten bei Auffälligkeiten**
- **Erfassung früherer und aktueller psychiatrischer Störungen**
 - **insbesondere Tics, Angst, Depression, Suizidgedanken, Aggression/Feindseligkeit, Psychose und Manie**
- **Erfassung von Körpergröße und –gewicht in Wachstumsdiagramm**

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung II

Neu (detaillierter): Laufende Überwachungen („soll“)

- **RR & Puls:** bei jeder Dosisanpassung /mindestens alle 6 Monate grafisch dokumentiert
- **Größe, Gewicht & Appetit:** mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms dokumentiert
- **Psychiatrische Störungen:** Entwicklung neuer/Verschlechterung bestehender psychiatrischer Störungen bei jeder Dosisanpassung/ 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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung III

Therapie-Evaluation (*neu: muss statt sollte*)

- Behandlung soll beendet werden, wenn nach 1 Monat nicht gebessert
- Bei Therapie >12 Monate, muss der Arzt regelmäßig den langfristigen Nutzen neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt
- Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen (vorzugsweise in den Schulferien)
- Die Behandlung wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt
- 4.4: Sorgfältige Überwachung beim Absetzen, da Demaskierung von Depressionen u./o. chronischer Überaktivität möglich

4.3 Gegenanzeigen I

- Überempfindlichkeit gegen MPH oder sonstige Bestandteile
- Glaukom, Hyperthyreose/ Thyreotoxikose, MAO-Hemmer

- Vorbestehende, schwerwiegende Herz-Kreislaufkrankungen
 - schwere Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, Angina pectoris, Herzfehler, Myokardinfarkt, Arrhythmien
 - 4.4 ...wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde

- Diagnose oder Anamnese schwerwiegender psychiatrischer Störungen
 - Depression, anorektische Störungen, Suizidneigung, psychotische Symptome, affektive Störungen, Manie, Schizophrenie, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, (Typ I) bipolare affektive Störungen

4.3 Gegenanzeigen II

Neu:

- Phäochromozytom

- Vorbestehende schwerwiegende zerebrovaskuläre Erkrankungen
 - zerebrale Aneurysmen, zerebrale Vaskulitis, Schlaganfall
 - 4.4: Patienten mit Risikofaktoren sollten bei jedem Termin auf neurologische Symptome untersucht werden

- „entschärft“ zu Warnhinweisen (4.4): ausgeprägte Angst, Tourette-Syndrom, Arzneimittel-/Alkoholabhängigkeit, Schwangerschaft/Stillzeit

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

- MPH wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß von CYP 450 abgebaut
- Vorsicht: Medikamente mit engem therapeutischen Rahmen, da WW-Potential nicht vollständig aufgeklärt
- Evtl. Abbauhemmung von Antikoagulantien, Antikonvulsiva, Antidepressiva
- Wirkverlust blutdrucksenkender bzw. Verstärkung blutdrucksteigernder Substanzen (z.B. nichtselektive, irreversible MAO-Hemmer)
- Alkohol
- zentral wirksame alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin) (cave: Todesfälle!)
- Dopaminerge Wirkstoffe

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Neu:

- Methylphenidat wird nicht zur Anwendung während einer Schwangerschaft empfohlen, es sei denn, eine Verschiebung der Behandlung bedeutet für die Schwangerschaft ein größeres Risiko
- 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
- Entfällt: Frauen im gebärfähigen Alter müssen zuverlässige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

4.8 Nebenwirkungen

NW aus Studien und Spontanberichten aller Methylphenidate (IR + ER!)

- Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit \uparrow , Nervosität \uparrow
- Häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$) u. a. : Appetitverlust \uparrow , *Wachstumsverzögerung*, Depression \uparrow , Hypertonie \uparrow , Magenbeschwerden, Diarrhoe, Übelkeit
- *Schwerwiegende NW:*
 - *Sehr selten ($<1/10.000$): vollendeter Suizid, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, zerebrale Arteriitis u./o. Verschluss, Leberkoma*

Analog: Risikobewertung der FDA (2006)

Stellungnahme dt. Fachgesellschaften (2006)

- Die Therapie der ADHS mit MPH ist hoch effektiv und risikoarm
- Die Effektstärke ist eine der höchsten unter Arzneimitteln überhaupt
- 2/3 aller Patienten können schon mit dem ersten Stimulanz erfolgreich behandelt werden
- Die Rate der Todesfälle überschritt bei 78 Mio. Verschreibungen in den USA nie die Prävalenz von 1 zu 1.000.000; diese Rate ist nach Angaben der FDA niedriger als in der Allgemeinbevölkerung

Quellen

Artikel 31 Verfahren:

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/Methylphenidate-AnnexI-II-III-IV-de.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/2231509en.pdf>
- http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/methylphenidate/MethylphenidateQ&A_65828508en.pdf

Inhalte neue Concerta® Fachinformation:

- Concerta® Fachinformation, Stand Juli 2009

Leitlinien:

- National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) (2009)
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf>
- Dt. Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.):
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007
<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/028-019.htm>