

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylphenidat Zentiva 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Methylphenidat Zentiva 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Methylphenidat Zentiva 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Methylphenidat Zentiva 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Methylphenidat Zentiva 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Methylphenidat Zentiva 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 8,64 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 59,7 mg Saccharose.

#### Methylphenidat Zentiva 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 17,3 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 119,5 mg Saccharose.

#### Methylphenidat Zentiva 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 30 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 25,95 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 179,2 mg Saccharose.

#### Methylphenidat Zentiva 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 40 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 34,6 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 238,9 mg Saccharose.

### Methylphenidat Zentiva 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 60 mg Methylphenidathydrochlorid (entsprechend 51,9 mg Methylphenidat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 358,4 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

### Methylphenidat Zentiva 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelatine-Hartkapseln der Größe 2, mit dunkelgelbem, undurchsichtigem Oberteil und weißem, undurchsichtigem Unterteil, bedruckt mit "RUB" in roter Tinte auf dem Oberteil und "M10" in roter Tinte auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten weiße und weißliche Pellets. Länge der Kapsel: 18 mm.

### Methylphenidat Zentiva 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weißer, undurchsichtige Gelatine-Hartkapseln der Größe 2 bedruckt mit "RUB" in roter Tinte auf dem Oberteil und "M20" in roter Tinte auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten weiße und weißliche Pellets. Länge der Kapsel: 18 mm.

### Methylphenidat Zentiva 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Elfenbeinfarbige, undurchsichtige Gelatine-Hartkapseln der Größe 2, bedruckt mit "RUB" in roter Tinte auf dem Oberteil und "M30" in roter Tinte auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten weiße und weißliche Pellets. Länge der Kapsel: 18 mm.

### Methylphenidat Zentiva 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Dunkelgelber, undurchsichtige Gelatine-Hartkapseln der Größe 1, bedruckt mit "RUB" in roter Tinte auf dem Oberteil und "M40" in roter Tinte auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten weiße und weißliche Pellets. Länge der Kapsel: 20 mm.

### Methylphenidat Zentiva 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelatine-Hartkapseln der Größe 0, mit dunkelgelbem, undurchsichtigem Oberteil und elfenbeinfarbenem, undurchsichtigem Unterteil, bedruckt mit "RUB" in roter Tinte auf dem Oberteil und "M60" in roter Tinte auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten weiße und weißliche Pellets. Länge der Kapsel: 22 mm.

## **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 und Erwachsenen indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

**Die Behandlung muss unter Aufsicht eines auf die Behandlung von ADHS spezialisierten Arztes, wie z. B. einem Facharzt für Kinderheilkunde, einem Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Psychiater eingeleitet und überwacht werden.**

#### **Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Kindern**

Die Diagnose sollte anhand der DSM-Kriterien oder der Richtlinien in ICD 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 und pädagogischer Quellen sowie 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 anormales 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 Betreuung ist essentiell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben, muss die Entscheidung, ein Stimulans zu verordnen, auf Basis einer strengen Einschätzung der Schwere der Symptome des Kindes beruhen. Die Anwendung von Methylphenidat sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

#### **Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Erwachsenen**

Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder der aktuellen Richtlinie in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Erwachsene mit ADHS zeigen Symptome, die durch Ruhelosigkeit, Ungeduld und Unaufmerksamkeit charakterisiert sein können. Symptome wie Hyperaktivität nehmen möglicherweise durch Anpassung, neurologische Entwicklung und Selbstmedikation mit zunehmendem Alter ab. Symptome der Unaufmerksamkeit sind vorherrschender und haben eine größere Auswirkung auf Erwachsene mit ADHS. Die Diagnose bei Erwachsenen sollte ein strukturiertes Interview mit dem Patienten zum Erfassen der aktuellen Symptome einschließen. Das Vorbestehen einer ADHS im Kindesalter ist notwendig und muss retrospektiv festgestellt werden (durch Patientenakten oder wenn nicht verfügbar, anhand geeigneter und strukturierter Instrumente/Interviews). Eine Bestätigung durch Dritte ist wünschenswert und eine Behandlung mit Methylphenidat Zentiva darf nicht begonnen werden, wenn nicht sicher ist, dass ADHS-Symptome in der Kindheit vorhanden waren. Die Diagnose darf sich nicht ausschließlich auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Die Entscheidung zur Anwendung eines Stimulans bei Erwachsenen muss auf Basis einer sehr sorgfältigen Einschätzung beruhen und die Diagnose sollte mäßige oder schwere funktionelle Beeinträchtigungen in mindestens zwei Situationen einschließen (zum Beispiel soziale, schulische und/oder berufliche), die sich auf verschiedene Aspekte des Lebens des Einzelnen auswirken.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Die Behandlung muss unter Aufsicht eines auf die Behandlung von ADHS spezialisierten Arztes, wie z. B. einem Facharzt für Kinderheilkunde, einem Kinder- und Jugendpsychiater oder einem Psychiater eingeleitet und überwacht werden.**

### Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

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

### Laufende Überwachung

Das Wachstum (bei Kindern/Jugendlichen), das Körpergewicht (bei Erwachsenen), 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 (Kinder), 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.

### Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Die Dosistitration bei Erwachsenen kann mit 20 mg begonnen werden.

Andere Stärken dieses Arzneimittels und andere Methylphenidat-haltige Arzneimittel sind verfügbar.

Die spezifische Galenik von Methylphenidat Zentiva simuliert die zweimal tägliche Einnahme einer Methylphenidat-Formulierung mit sofortiger Freisetzung. Ungefähr 50 % der Gesamtmenge des Wirkstoffs liegt in nicht retardierter, schnell freisetzender Form vor, während die restlichen 50% erst nach etwa 4 Stunden freigesetzt werden.

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

Wenn sich die Symptome verschlimmern oder andere Nebenwirkungen auftreten, muss die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Es sollte das Dosierungsschema verwendet werden, das eine zufriedenstellende Symptomkontrolle mit der niedrigsten Tagesgesamtdosis erreicht. Die Einnahme von Methylphenidat Zentiva sollte nicht zu spät am Morgen erfolgen, da es zu Schlafstörungen führen kann.

Die Dosis sollte individuell titriert werden, in Übereinstimmung mit den klinischen Bedürfnissen und den Reaktionen des Patienten. Für die Behandlung von ADHS sollte der Zeitpunkt der Methylphenidat-Einnahme so gewählt werden, dass die Wirkung mit dem Zeitpunkt der größten schulischen (bei Kindern) und sozialen Probleme sowie Verhaltensauffälligkeiten des Patienten übereinstimmt.

#### Kinder (6 Jahre und älter)

Methylphenidat Zentiva sollte einmal täglich morgens eingenommen werden.  
Die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidat Zentiva beträgt 20 mg.

Wenn nach dem Urteil des Arztes eine niedrigere Anfangsdosis angemessen ist, sollte der Patient die Behandlung mit 10 mg beginnen, alternativ wird empfohlen, mit 10 mg konventionellem kurzwirksamem Methylphenidat zu beginnen und entsprechend der Empfehlung für diese Formulierung kontinuierlich zu steigern. Die maximale Tagesdosis von Methylphenidat beträgt 60 mg.

Wenn die Wirkung dieses Arzneimittels am späten Nachmittag oder abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen und/oder Unfähigkeit, Schlafen zu gehen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis von sofort freisetzendem Methylphenidat am Abend kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. In diesem Fall kann in Erwägung gezogen werden, dass eine adäquate Symptomkontrolle durch eine zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung erreicht werden könnte. Die Vor- und Nachteile einer kleinen Dosis einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung am Abend sollten gegenüber Einschlafstörungen abgewogen werden.

Die Behandlung sollte nicht mit langwirksamem Methylphenidat fortgesetzt werden, wenn eine zusätzliche späte Dosis von Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erforderlich ist, es sei denn, es ist bekannt, dass die gleiche zusätzliche Dosis auch zum Frühstück/Mittagessen erforderlich war.

#### Erwachsene

Methylphenidat Zentiva sollte einmal täglich, in der Regel morgens, eingenommen werden.

Der Zeitpunkt der Einnahme kann an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Die Einnahme sollte nicht zu spät am Morgen erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden. Die Dosistitration sollte individuell erfolgen. Die Dosistitration bei Erwachsenen kann mit 20 mg beginnen. Für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen sollte nur die Formulierung mit der veränderten Wirkstofffreisetzung von Methylphenidat angewendet werden. Die Tageshöchst-dosis darf 80 mg nicht überschreiten.

#### **Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten** (siehe Abschnitt 5.1):

Die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidat Zentiva bei Patienten, die zurzeit kein Methylphenidat einnehmen, beträgt einmal täglich 20 mg. Bei Erwachsenen kann die Dosierung von Methylphenidat Zentiva in wöchentlichen Intervallen von maximal 20 mg schrittweise angepasst werden. Für kleinere Aufdosierungsschritte stehen andere Stärken dieses Arzneimittels und andere Methylphenidat-haltige Arzneimittel zur Verfügung.

#### **Patienten, die seit ihrer Kindheit mit Methylphenidat behandelt werden:**

Die Behandlung kann mit der gleichen Tagesdosis fortgeführt werden. Wenn der Patient vorher mit einer sofort freisetzenden Formulierung behandelt wurde, sollte eine Umstellung auf eine entsprechende empfohlene Dosis Methylphenidat Zentiva erfolgen (siehe unten „Umstellung von Patienten auf Methylphenidat Zentiva“)

### Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Methylphenidat Zentiva sollte regelmäßig abgesetzt werden, um den Zustand des Patienten zu beurteilen. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, falls eine Symptomkontrolle von ADHS erforderlich ist.

Die medikamentöse Behandlung sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern mit ADHS wird die Therapie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt.

### Umstellung von Patienten auf Methylphenidat Zentiva

Die Einnahme von Methylphenidat Zentiva als Einmaldosis führt zu einer vergleichbaren Gesamtexposition (AUC) an Methylphenidat wie die Einnahme der gleichen Gesamtdosis an sofort freisetzendem Methylphenidat in 2 Tagesdosen.

Bei Patienten, die zweimal täglich Methylphenidat einnehmen, sollte die empfohlene Dosis Methylphenidat Zentiva der Gesamttagesdosis der sofort freisetzenden Formulierung entsprechen und eine Gesamtdosis von 60 mg bei Kindern und 80 mg bei Erwachsenen nicht überschreiten. Die empfohlene Dosis von Methylphenidat Zentiva für Patienten, die von einer Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung oder einer Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf Methylphenidat Zentiva umgestellt werden, ist in Tabelle 1 angegeben:

**Tabelle 1**

<b>Bisherige Dosis Methylphenidat</b>	<b>Empfohlene Dosis Methylphenidat Zentiva</b>
5 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal täglich	10 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich
10 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal täglich	20 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich
15 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal täglich	30 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich
20 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal täglich	40 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich
30 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal täglich	60 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich

Bei anderen Methylphenidat-Dosierungsschemata sollte zur Auswahl der Anfangsdosis eine klinische Beurteilung zugrunde gelegt werden. Die Methylphenidat-Zentiva-Dosis zur Behandlung von ADHS kann in wöchentlichen Abständen in 10-mg-Schritten angepasst werden.

Tageshöchstdosis Methylphenidat: 60 mg zur Behandlung von Kindern mit ADHS und 80 mg zur Behandlung von Erwachsenen mit ADHS.

### Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde bei Kindern und Erwachsenen nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat Zentiva sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei einer Anwendung bei Kindern mit AHDS kann sie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt werden. Der Arzt, der Methylphenidat Zentiva über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat Zentiva mindestens einmal im Jahr abzusetzen (bei Kindern vorzugsweise während der Schulferien), um das Befinden des Patienten zu beurteilen. Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

### Dosisreduktion und Absetzen der Behandlung

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht erwiesen. Die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde nicht bei ADHS-Patienten untersucht, die älter als 60 Jahre alt sind.

#### *Leberfunktionsstörungen*

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

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

#### *Kinder unter 6 Jahren*

Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Methylphenidat Zentiva ist zum Einnehmen.

Die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten einmal täglich, in der Regel morgens, eingenommen werden.

Methylphenidat Zentiva kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln können im Ganzen geschluckt oder alternativ durch Verteilen des Inhalts auf einer kleinen Menge Nahrung eingenommen werden (siehe spezifische Anweisungen unten).

Die Kapseln dürfen nicht zerdrückt, zerkaut oder zerkleinert werden.

#### Anwendung durch Verteilen des Kapselinhalts auf Nahrung

Zur erleichterten Einnahme können die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorsichtig geöffnet und die Pellets über breiige Speisen (z. B. Apfelmus) verteilt werden. Die Speisen sollten nicht warm sein, da dadurch die Wirkstofffreisetzung beeinträchtigt werden könnte. Die Mischung aus Arzneimittel und Nahrung sollte sofort vollständig verzehrt werden. Sie darf nicht für weitere Anwendungen aufbewahrt werden. Die auf die Nahrung (z. B. Apfelmus) verteilten Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Behandlung mit Methylphenidat ist nicht bei allen Patienten mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Beurteilung der Schwere und Dauer der Symptome (für Kinder in Bezug auf ihr Alter) vorausgehen.

#### Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Sicherheit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde bei Erwachsenen nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht.



Die Behandlung mit Methylphenidat Zentiva sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wird sie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d. h. über mehr als 12 Monate) müssen fortlaufend entsprechend den Richtlinien (in den Abschnitten 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum (bei Kindern), Körpergewicht, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhalten (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontanität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

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

#### Anwendung bei älteren Patienten

Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat Zentiva wurden nicht bei ADHS-Patienten untersucht, die älter als 60 Jahre alt sind.

#### Kinder unter 6 Jahren

Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat Zentiva in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

#### 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 Zentiva 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. Änderungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurden auch in klinischen Studiendaten bei erwachsenen Patienten mit ADHS beobachtet. Jedoch waren diese Änderungen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen geringer (circa 2–3 mmHg relative Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Wirkungen 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. Siehe Abschnitt 5.1 unter „ADHS bei Erwachsenen“.

**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 von Methylphenidat ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, **wenn nicht der Rat eines Kardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).**

### **Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen**

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

### Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

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

### Zerebrovaskuläre Störungen

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

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

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

*Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome*

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

*Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome*

Behandlungsbedingte psychotische Symptome (visuelle/taktile/auditive Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie bei Patienten ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Methylphenidat gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

*Aggressives oder feindseliges Verhalten*

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat sollten engmaschig 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. Dabei sollte bedacht werden, dass eine Dosiserhöhung oder -verringerung angezeigt sein kann. Eine Behandlungsunterbrechung kann erwogen 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 zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

*Tics*

Methylphenidat wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Patienten sollten vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen. **Die Überwachung sollte bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung erfolgen.**

*Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit*

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

### *Bipolare Störungen*

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

### *Wachstum*

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet. Bei der Behandlung von Erwachsenen mit Methylphenidat wurde über eine Gewichtsabnahme berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

### *Krampfanfälle*

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

### *Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung*

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

Wegen des Potenzials 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 anormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Abusus kann es zu akuten psychotischen Episoden kommen.

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

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

#### *Absetzen*

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

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

#### *Müdigkeit*

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

#### *Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform*

Der behandelnde Facharzt muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkdauer entscheiden, welche Methylphenidat-haltige Darreichungsform ausgewählt wird. Zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen sollte nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung von Methylphenidat angewendet werden.

#### *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, die eine Langzeittherapie benötigen, sollten sorgfältig überwacht werden und es sollte regelmäßig ein vollständiges Blutbild und ein Differentialblutbild sowie eine Thrombozytenzählung durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf schwerwiegende Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Priapismus*

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

#### *Drogenscreening*

Methylphenidat-haltige Arzneimittel können zu einem falsch positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

#### Auswirkungen bei missbräuchlicher Anwendung als Dopingmittel

Die Anwendung von Methylphenidat Zentiva kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Methylphenidat Zentiva als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Methylphenidat Zentiva nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es ist nicht bekannt, wie Methylphenidat die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln, insbesondere 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 die Cytochrome P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.

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

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Blutdrucksenkende Arzneimittel*

Methylphenidat kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

##### *Anwendung mit Arzneimitteln, die den Blutdruck erhöhen*

Vorsicht ist geboten, wenn mit Methylphenidat behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (s. a. die Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 2 Wochen) mit 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.

Im Fall von sehr hohen Alkoholkonzentrationen kann sich das kinetische Profil, ähnlich dem von sofort-freisetzenden Methylphenidat-Formulierungen, ändern.

#### *Anwendung mit halogenierten Anästhetika*

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 Langzeitsicherheit 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 der Wirkstoff zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn er gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) angewendet wird.

#### *Antazida*

Die gleichzeitige Gabe von Antazida führt wahrscheinlich zu einer erheblich verschlechterten Resorption von Methylphenidat.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

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

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

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

### Stillzeit

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

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Methylphenidat verzichtet werden soll / die Behandlung mit Methylphenidat zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### Fertilität

Es liegen keine humanen Daten zur Auswirkung von Methylphenidat auf die Fertilität vor. In Tierstudien konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenem Sehen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Methylphenidat hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten vor diesen möglichen Wirkungen gewarnt werden und beim Auftreten dieser Wirkungen 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 Methylphenidat als auch mit anderen Methylphenidathydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Methylphenidat Zentiva und anderen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Häufigkeitsangabe aus beiden Datenbanken verwendet.

Die Tabelle basiert auf Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ )

Sehr selten ( $< 1/10000$ )

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



System- organklasse	Nebenwirkungen					
	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis	Gastroenteritis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen wie angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus(1), Rash und Hautausschläge (1)			

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1)	Verminderter Appetit (2)	Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern (1), Gewichtsverminderung bei Erwachsenen (2),				
Psychiatrische Erkrankungen(1)	Schlaflosigkeit, Nervosität	Affekt labilität, Aggression (1), Agitiertheit (1), Ängstlichkeit (1), Depression (1), Reizbarkeit, abnormes Verhalten, Ruhelosigkeit (2), Schlafstörungen (2), Libidoabnahme (3), Panikattacken (3), Stress (3), Bruxismus (4)	psychotische Erkrankungen (1), auditive, visuelle und taktile Halluzinationen (1), Wut, Suizidgedanken (1), Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Weinerlichkeit, Tics (1) Verschlechterung bestehender Tics oder des Tourette-Syndroms (1), Hypervigilanz, Anspannung (3)	Manie (1), Desorientiertheit, Libidostörungen	Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid) (1), transiente depressive Stimmung, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren	Wahnvorstellungen (1), Denkstörungen (1), Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzen den Formulierungen.

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Tremor (2), Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz	Sedierung, Akathisie (3)		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.)	Zerebrovaskuläre Erkrankungen (1) (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss und zerebrovaskuläre Ereignisse), Grandmal-Anfälle (1), Migräne, Dysphemie
Augenerkrankungen			Diplopie, verschwommenes Sehen	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen		
Herzkrankungen		Arrhythmien, Palpitationen, Tachykardie (2)	Brustschmerzen	Angina pectoris	Herzstillstand, Myokardinfarkt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen

Gefäßerkran- kungen (1)		Hypertonie, periphere Kälte (2)			Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud- Syndrom	
Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu- ms		Husten, Rachen- und Kehlkopfsc- hmerzen, Dyspnoe (2)				Epistaxis
Erkrankung en des Gastrointes- tinaltrakts	Übelkeit (2), Mundtroc- kenheit (2)	Bauchschm- erzen, Diarrhoe, Magenbesch- werden, Erbrechen, Dyspepsie (3), Zahnschme- rzen (3) (diese Erscheinun- gen treten normalerwe- ise zu Behandlung- sbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsa- ufnahme lindern lassen)	Obstipation			
Erkrankung en der Leber und Galle			Erhöhte Leberenzym- werte		Anormale Leberfunktio- n einschließlic- h Leberkoma	
Erkrankung en der Haut und des Unterhautz- ellgewebes		Hyperhidro- se (2), Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria	Angioneuroti- sches Ödem, Erkrankunge- n mit Blasenbildun- g, schuppene Erkrankunge- n	Fleckiger Ausschlag , Erythem	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittel exanthem	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgien	Myalgie, Muskelzuckungen, Muskelverspannungen*** (3)		Muskelkrämpfe	Trismus (4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie			Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse				Gynäkomastie		Erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern (1), Gefühl der inneren Unruhe (3), Müdigkeit (2), Durst (3)	Brustschmerzen		Plötzlicher Herztod (1)	Brustbeschwerden, Hyperpyrexie
Untersuchungen		Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung) (1), Gewichtsverlust (1)	Herzgeräusche (1), erhöhte Leberenzyme		Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl anormal	

(1) Siehe Abschnitt 4.4.

(2) UAW aus klinischen Studien an erwachsenen Patienten, die mit größerer Häufigkeit als bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurde.

(3) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien bei erwachsenen Patienten, die bei Kindern und Jugendlichen nicht berichtet wurden.

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

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

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

## **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, Agitiertheit, 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 spezifisches 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 eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Der in Methylphenidat Zentiva enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylethylamin-Skelett, das für die amphetaminähnlichen Wirkungen verantwortlich gemacht wird. Die Molekülstruktur von Methylphenidat zeigt zwei Asymmetriezentren und tritt daher in vier Stereoisomeren auf. Die pharmakodynamisch aktive Konfiguration ist die threo-Form. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Tierexperimentell wirkt Methylphenidat indirekt sympathomimetisch durch Freisetzung von Noradrenalin aus intraneuronalen Speichern adrenerger Neurone und Hemmung der Wiederaufnahme. Dosisabhängig, d. h. mit steigender Konzentration im Zentralnervensystem, setzt Methylphenidat auch Dopamin frei und hemmt dessen Wiederaufnahme. Anders als bei Amphetamin werden bei Tieren, die mit Reserpin vorbehandelt wurden, keine Katecholamine durch Methylphenidat freigesetzt. Dies bedeutet, dass durch Methylphenidat induzierte Stereotypen durch Reserpin gehemmt werden.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Stimulanzeffekt auf einer Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird. Der Mechanismus, durch den Methylphenidat die kognitiven Effekte und Verhaltenseffekte hervorruft, ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Die indirekt sympathomimetische Wirkung von Methylphenidat beim Menschen kann zu Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen. Diese Wirkungen sind in der Regel nicht sehr stark ausgeprägt. Die zentralstimulierende Wirkung äußert sich unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, psychophysischer Aktivität sowie in Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Appetit vermindern und bei hoher Dosierung zu Körpertemperaturanstieg führen. Ebenfalls bei hoher Dosierung bzw. nach längerer Anwendung können Verhaltensstereotypen ausgelöst werden.

#### ADHS bei Erwachsenen

Methylphenidat wurde in einer kombinierten Kurz- und Langzeithauptstudie, bestehend aus drei Phasen (Abschnitt 1 = 9 Wochen Kurzzeitbehandlung, Abschnitt 2 = 5 Wochen offene Behandlung mit Methylphenidat ohne Placebo-Kontrolle, Abschnitt 3 = randomisierte Absetzphase) untersucht. Nach der Hauptstudie folgte eine 26-wöchige offene Verlängerungsstudie.

Die Hauptstudie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 725 erwachsenen Patienten (395 Männer und 330 Frauen) mit diagnostiziertem ADHS gemäß der DSM-IV ADHS Kriterien. Die Studie war angelegt, um Folgendes zu zeigen:

1. Die Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Methylphenidat bei Erwachsenen (18 bis 60 Jahre alt) in einer 9-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, parallelen Gruppe (Abschnitt 1), bestehend aus einer 3-wöchigen Titrationsphase, gefolgt von einer 6-wöchigen Phase mit fester Dosierung (40, 60, 80 mg/Tag oder Placebo). Nachfolgend wurden die Patienten wieder auf ihre optimale Dosis von Methylphenidat (40, 60 oder 80 mg/Tag) über einen 5-wöchigen Zeitraum eingestellt (Abschnitt 2).
2. Die Untersuchung des Erhaltungseffektes von Methylphenidat bei Erwachsenen mit ADHS in einer 6-monatigen, doppelblinden, randomisierten Absetzstudie (Abschnitt 3).

Die Wirksamkeit wurde anhand der DSM-IV ADHS Beurteilungsskala (DSM-IV ADHS RS) für die symptomatische und anhand des Sheehan Disability Score (SDS) für die funktionale Verbesserung gemessen als Verbesserung der jeweiligen Gesamtergebnisse von der Baseline bis zum Ende des Abschnitts 1. Alle Dosierungen von Methylphenidat zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptome ( $p < 0,0001$  für alle Dosierungen) im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verringerung der DSM-IV ADHS RS Gesamtpunktzahl. Alle Dosierungen von Methylphenidat zeigten eine signifikant größere funktionelle Verbesserung ( $p = 0,0003$  bei 40 mg,  $p = 0,0176$  bei 60 mg,  $p < 0,0001$  bei 80 mg) im Vergleich zu Placebo, gemessen an der Verbesserung der SDS-Gesamtpunktzahl (siehe Tabelle 2).

Eine klinische Wirksamkeit mit allen drei Methylphenidat-Dosierungen konnte anhand der Ärzte-Beurteilungsskalen (Clinical Global Impression-Improvement [CGI-I] und Clinical Global Improvement-Severity [CGI-S]), Selbstbeurteilungsskalen (Adult Self-Rating Scale [ASRS]) und Beobachterbeurteilungsskalen (Conners' Adult ADHD Rating Scale Observer Short Version [CAARS O:S]) gezeigt werden. Die Ergebnisse waren zugunsten von Methylphenidat im Vergleich zu Placebo bei allen Bewertungen in Abschnitt 1.

**Tabelle 2 Analyse der Verbesserung von Baseline 1 bis zum Ende des Abschnitts 1 anhand der DSM-IV ADHS RS Gesamtpunktzahl und SDS-Gesamtpunktzahl bei Behandlung / (LOCF\*) im Abschnitt 1**

		Methylphenidat 40 mg	Methylphenidat 60 mg	Methylphenidat 80 mg	Placebo
Verbesserung der DSM-IV ADHS RS ab Baseline	N	160	155	156	161
	LS Mittelwert*	15,45	14,71	16,36	9,35
	p-Wert****	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
	Signifikanzniveau	0,0167	0,0208	0,0313	
Verbesserung der SDS-Gesamtpunktzahl ab Baseline	N	151	146	148	152
	LS-Mittelwert	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-Wert****	0,0003	0,0176	< 0,0001	
	Signifikanzniveau***	0,0167	0,0208	0,0313	



\* LOCF – Last Observation Carried Forward – letzter Besuch für jeden Patienten mit Daten aus der 6-wöchigen Phase mit fester Dosierung im Abschnitt 1,

\*\* LS Mittelwert – Least Square Mittelwertverbesserung aus der Analyse des Kovarianz-Modells (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Zentrum als Faktoren und Baseline DSM-IV ADHS RS Gesamtpunktzahl und SDS-Gesamtpunktzahl als Variablen,

\*\*\* Signifikanzniveau = das endgültige zweiseitige Signifikanzniveau (alpha) für die Prüfung nach dem verlängerten Gatekeeping-Verfahren,

\*\*\*\* p-Wert bezieht sich auf Vergleich gegen Placebo.

Der Erhaltungseffekt von Methylphenidat wurde durch Messung des prozentualen Therapieversagens bei Methylphenidat im Vergleich zur Placebo-Gruppe am Ende des 6-monatigen Erhaltungszeitraums evaluiert (siehe Tabelle 3). Sobald die Methylphenidat-Dosis in Abschnitt 2 an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst wurde, waren bei circa 79 % der Patienten weiterhin die Krankheitssymptome für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten ( $p < 0,0001$  vs. Placebo) unter Kontrolle. Die Odds Ratio von 0,3 zeigte an, dass die mit Placebo behandelten Patienten ein 3-fach höheres Risiko eines Therapieversagens hatten als die mit Methylphenidat behandelten Patienten.

**Tabelle 3 Prozentualer Anteil der Therapieversager während des Abschnitts 3**

			Alle Patienten mit Methylphenidat vs. Placebo	
	Alle Patienten mit Methylphenidat N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds Ratio (95% KI)	P-Wert* (significance level**)
Therapieversagen	75 (21,3)	57 (49,6)	0,3 (0,2, 0,4)	<0,0001 (0,0500)
Kein Therapieversagen	277 (78,7)	58 (50,4)		

\* 2-seitiger p-Wert basierend auf dem Vergleich zwischen jeder Methylphenidat-Gruppe und Placebo durch Anwendung des logistischen Regressionsmodells.

\*\*Signifikanzniveau = das endgültige zweiseitige Signifikanzniveau (alpha) für die Prüfung nach dem verlängerten Gatekeeping-Verfahren.

Patienten, die in den Abschnitt 3 eingeschlossen wurden, waren in den Abschnitten 1 und 2 insgesamt zwischen 5 und 14 Wochen lang mit Methylphenidat behandelt worden. Die Patienten, denen in Abschnitt 3 Placebo zugewiesen wurde, zeigten keine vermehrten Absetz- und Rückfallerscheinungen im Vergleich zu den Patienten, die die Methylphenidat-Behandlung fortsetzten.

Während der Kurzzeitbehandlung hatten Männer und Frauen eine statistische Verbesserung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zu Placebo in allen Methylphenidat-Dosierungsgruppen. Bei Männern wurde die beste numerische Verbesserung der Punktezahl mit Methylphenidat 80 mg erreicht, wohingegen bei Frauen die beste Verbesserung in der niedrigsten Dosierungsgruppe mit Methylphenidat 40 mg erreicht wurde. Dieser Trend war nicht signifikant und wurde auch nicht während der Langzeitbehandlung gesehen. Ein etwas höheres Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde bei Frauen im Vergleich zu Männern beobachtet. Generell konnte jedoch ein ähnliches Sicherheitsprofil für Männer und Frauen gezeigt werden. Daher sollte die Dosis individuell titriert werden (maximal mögliche Dosis 80 mg/Tag). Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Die 26-wöchige offene Verlängerungsstudie mit Methylphenidat bei 298 Patienten mit ADHS zeigt die Langzeitsicherheit von Methylphenidat. Die Kombination der kontinuierlichen Methylphenidat-Exposition aller in der Haupt- und Verlängerungsstudie behandelten Patienten ergibt insgesamt 354 Patienten, die kontinuierlich Methylphenidat für mehr als 6 Monate und 136 Patienten, die Methylphenidat für mehr als 12 Monate erhalten haben.

In der Verlängerungsstudie konnte beobachtet werden, dass sich das Sicherheitsprofil von Methylphenidat nicht mit der längeren Behandlungszeit von erwachsenen ADHS-Patienten verändert hat. Das beobachtete Profil der unerwünschten Ereignisse der Patienten aus der Verlängerungsstudie war dem der Hauptstudie ähnlich. In der Verlängerungsstudie wurden keine unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet und die meisten der beobachteten unerwünschten Ereignisse waren erwartet.

Die Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse und einige bestimmte unerwünschte Ereignisse nahmen mit der Expositionszeit zu. Eine Gewichtsverminderung trat bei 0,7% ( $\leq 2$  Monate), 5,6 % ( $> 6$  Monate) und 7,4 % ( $> 12$  Monate) der Patienten auf. Im Abschnitt 3 trat eine signifikante Gewichtsverminderung von  $\geq 7$  % bei 13,8 % der Patienten auf (im 6-monatigen Erhaltungszeitraum) im Vergleich zur Baseline. Schlaflosigkeit/Initiale Schlaflosigkeit/Schlafstörungen nahmen bei Langzeitbehandlung  $> 12$  Monate zu. Das Auftreten von depressiver Stimmung erhöhte sich mit der Zeit leicht (4,8 % für die Zeiträume  $< 2$  Monate, 4,5 % für  $> 6$  Monate und 6,6 % für  $> 12$  Monate), wohingegen sich das Auftreten von Depressionen mit der Zeit verringerte (0 % für  $> 12$  Monate). Das Auftreten von Tachykardien und Palpitationen nahm bei Langzeitexposition leicht zu (Tachykardie: 4,8 % bei Exposition  $< 2$  Monate und 6,6 % bei Exposition  $> 12$  Monate; Palpitationen 6,9 % bei Exposition  $< 2$  Monate und 9,6 % bei Exposition  $> 12$  Monate). Auch das Auftreten von Bluthochdruck nahm bei Langzeitexposition leicht zu: von 2,1 % bei Exposition  $< 2$  Monate auf 5,1 % bei Exposition  $> 12$  Monate. Der mittlere Anstieg der Herzfrequenz erhöhte sich von 2,4 Schläge/min (Exposition  $< 2$  Monate) auf 4,9 bzw. 4,8 Schläge/min (Exposition  $> 6$  Monate bzw. Exposition  $> 12$  Monate).

Tachykardie: Bei Baseline war der Prozentsatz der Patienten mit einer Herzfrequenz  $> 100$ /min sehr klein (0,4 % in der gesamten Methylphenidat-Gruppe und 0,6 % in der Placebo-Gruppe). Hingegen entwickelten 11,3 % der Patienten mit Methylphenidat mit einer normalen Baseline-Herzfrequenz während der Kurzzeitbehandlung eine Herzfrequenz  $> 100$ /min bei mindestens einer Visite (und nur 2,2 % in der Placebo-Gruppe). Während der Langzeitbehandlung entwickelten 8,6 % im Vergleich zu 3,4 % (Methylphenidat vs. Placebo) dieser Patienten mit einer normalen Baseline-Herzfrequenz eine Herzfrequenz  $> 100$ /min bei mindestens einer Visite.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylphenidat Zentiva enthält ein Racemat aus D-Methylphenidat und L-Methylphenidat im Verhältnis 1:1.

### Resorption

Nach oraler Gabe von Methylphenidat (Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) an Kinder und Erwachsene mit ADHS wird Methylphenidat schnell resorbiert und führt zu einem bimodalen Konzentrations-Zeit-Profil im Plasma (d. h. zwei ausgeprägte Spitzen mit etwa vier Stunden Abstand). Bei Kindern und Erwachsenen ist die relative Bioverfügbarkeit von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung nach einer Gabe einmal am Tag mit der Gabe der gleichen Gesamtdosis von Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zweimal am Tag vergleichbar.

Die Schwankungen zwischen Spitzen- und Tal-Methylphenidat-Plasmakonzentrationen sind bei einmal täglicher Gabe von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung geringer als bei zweimaliger Gabe von Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

#### Nahrungseinfluss

Methylphenidat Zentiva Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nach Einnahme von Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelmus wurden keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand beobachtet. Hinweise auf ein Dosis-Dumping in An- oder Abwesenheit von Nahrung liegen nicht vor.

Bei Patienten, die nicht in der Lage sind die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu schlucken, kann der Inhalt der Kapsel auf breiige Nahrung (z. B. Apfelmus) gestreut und sofort eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung

Im Blut verteilen sich Methylphenidat und seine Metaboliten auf Plasma (57 %) und Erythrozyten (43 %). Die Bindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten an Plasmaproteine ist mit 10 – 33 % gering. Das Verteilungsvolumen beträgt  $2,65 \pm 1,11$  l/kg für D-MPH und  $1,80 \pm 0,91$  l/kg für L-MPH. Methylphenidat überwindet die Blut-Hirn-Schranke leicht.

#### Biotransformation

Methylphenidat wird schnell und nahezu vollständig durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Es wird vornehmlich zu Ritalinsäure abgebaut. Maximale Plasmaspiegel der Ritalinsäure werden ca. 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und sind 30- bis 50-mal höher als die von Methylphenidat. Die Halbwertszeit von Ritalinsäure ist ca. zweimal so lang wie die von Methylphenidat und die systemische Clearance beträgt  $0,17$  l/h/kg. Dadurch ist eine Akkumulation bei Patienten mit Niereninsuffizienz möglich. Da Ritalinsäure geringe oder keine pharmakodynamische Aktivität besitzt, spielt dies therapeutisch eine untergeordnete Rolle. Nur geringe Mengen von hydroxilierten Metaboliten (z. B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinensäure) sind nachweisbar.

Die therapeutische Aktivität scheint hauptsächlich auf Methylphenidat beschränkt zu sein.

#### Elimination

Methylphenidat wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden eliminiert. Die systemische Clearance beträgt  $0,40 \pm 0,12$  l/h/kg für D-MPH und  $0,73 \pm 0,28$  l/h/kg für L-MPH. Nach der oralen Gabe werden innerhalb von 48–96 Stunden 78–97 % der Dosis im Urin und 1–3 % in den Fäzes in Form von Metaboliten ausgeschieden. Nur kleine Mengen (< 1 %) von unverändertem Methylphenidat erscheinen im Urin. Der Großteil der Dosis wird in den Urin vermutlich pH-unabhängig als Ritalinsäure (60–86 %) ausgeschieden.

Es gibt keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit Hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Probanden. Die Eliminationsdaten von Patienten mit einer normalen Nierenfunktion lassen vermuten, dass die renale Eliminierung von nicht verstoffwechseltem Methylphenidat durch eine gestörte Nierenfunktion kaum beeinflusst wird. Die renale Ausscheidung des Hauptmetaboliten Ritalinsäure kann möglicherweise verringert sein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Methylphenidat wird als potentiell teratogen beim Kaninchen angesehen. Spina bifida mit Fehlstellungen der hinteren Gliedmaßen wurden in zwei verschiedenen Würfen bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Dosis war auf mg/kg-Basis etwa 116-fach höher als die maximal beim Menschen empfohlene Dosis von 60 mg bei Kindern und Jugendlichen. Die systemische Exposition (AUC) von DL-Methylphenidat beim Kaninchen betrug bei 200 mg/kg/Tag das 5,1-Fache der extrapolierten maximalen humantherapeutischen Exposition nach Gabe von 60 mg (bei Kindern und Jugendlichen). Die Exposition bei der nächst niedrigeren Dosis, bei der keine Spina bifida beobachtet wurde, betrug das 0,72-Fache der extrapolierten maximalen Exposition bei Kindern und Jugendlichen. In einer zweiten Studie, die mit der hohen, als maternaltoxisch beurteilten Dosis von 300 mg/kg durchgeführt wurde, wurden bei 12 Würfen mit 92 lebenden Feten keine Spina bifida beobachtet. Hier war die systemische Exposition (AUC) bei 300 mg/kg 7,5-fach höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition bei Kindern und Jugendlichen.

Aus den Studien zur Genotoxizität lässt sich kein besonderes Risiko für den Menschen ableiten. Die wiederholte orale Gabe von Methylphenidat in einer Dosis von 50 mg/kg/Tag (29-fach höher als die maximal bei Kindern und Jugendlichen empfohlene Dosis) bei jungen Ratten bewirkte eine Erniedrigung der spontanen Bewegungsaktivität aufgrund einer gesteigerten pharmakologischen Aktivität von Methylphenidat. Die Exposition (AUC) bei dieser Dosis war 15,1-fach höher als die extrapolierte maximale humantherapeutische Exposition bei der höchsten empfohlenen Dosis von 60 mg bei Kindern und Jugendlichen. Nur bei weiblichen Ratten und in der höchsten Dosis von 100 mg/kg/Tag (58-fach höher als die maximal bei Kindern und Jugendlichen empfohlene Dosis) wurde ein Defizit der Lernfähigkeit bei bestimmten Aufgaben beobachtet. Bei dieser Dosis betrug die systemische Exposition das 40,1-Fache der extrapolierten maximalen Exposition beim Menschen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

Im Gegensatz zu diesen präklinischen Befunden wird Methylphenidat von Kindern mit ADHS bei Langzeitgabe gut vertragen und die Schulleistung wird verbessert. Die klinische Erfahrung deutet daher nicht darauf hin, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Lernfähigkeit und das Verhalten von Ratten klinisch relevant sind.

#### Daten zu Karzinogenität

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

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

#### Schwangerschaft – Embryonale/Fetale Entwicklung

Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten und Kaninchen eingestuft. Bei Ratten mit mütterlicherseits toxischen Dosen wurde fetale Toxizität (z. B. totaler Wurfverlust) und mütterliche Toxizität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)  
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)  
Povidon K 30  
Zucker-Stärke-Pellets (enthalten Saccharose und Maisstärke)  
Talkum  
Triethylcitrat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172) (*Methylphenidat Zentiva 10 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg*)

#### Drucktinte

Kaliumhydroxid  
Propylenglycol (E 1520)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Schellack  
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Kindergesicherte Blisterpackungen (Aclar/PVC//Al/PET), verpackt in Faltschachteln.

*Methylphenidat Zentiva 10 mg*: 28, 30, 50, 56, 60, 100 Hartkapseln.

*Methylphenidat Zentiva 20 mg*: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100 Hartkapseln.

*Methylphenidat Zentiva 30 mg*: 28, 30, 50, 56, 60, 100 Hartkapseln.

*Methylphenidat Zentiva 40 mg*: 28, 30, 50, 56, 60, 100 Hartkapseln.

*Methylphenidat Zentiva 60 mg*: 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Zentiva Pharma GmbH  
Brüningstr. 50  
65926 Frankfurt am Main  
Telefon: 0800 53 53 010  
Telefax: 0800 53 53 011

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

2205481.00.00  
2205482.00.00  
2205483.00.00  
2205484.00.00  
2205485.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.04.2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel