

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ritalin® LA 60mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält:

Ritalin LA 60 mg - Kapseln: 60 mg Methylphenidat Hydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 60 mg - Kapseln: Weiße bis gebrochen weiße Kügelchen in hellbraun-opaker (Kapseloberteil) – gelb-opaker (Kapselunterteil) Hartgelatinekapsel, Größe 1 mit Aufdruck NVR (Kapseloberteil)/R60 (Kapselunterteil) mit brauner Drucktinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Ritalin LA ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

Ritalin LA ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen indiziert.

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose ist anhand der DSM Kriterien oder der Richtlinien in ICD zu stellen und muss auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

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

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

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

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

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Erwachsenen

Der Behandlungsbeginn und die weitere Behandlung müssen unter der Aufsicht eines Spezialisten für die Behandlung von ADHS wie z.B. einem Pädiater, Kinder-/Jugendpsychiater oder Psychiater erfolgen. 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 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 erforderlich und wird retrospektiv festgestellt (durch Aufzeichnungen des Patienten oder wenn nicht verfügbar durch geeignete und strukturierte Fragebögen/Interviews). 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 basieren und sollte eine mäßige oder schwere funktionale Beeinträchtigung von mindestens 2 Bereichen (z. B. soziale, schulische und/oder berufliche Funktionsfähigkeit), mit Auswirkungen auf mehrere Aspekte des Lebens des Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Kindern und Jugendlichen muss die Behandlung unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.

Bei Erwachsenen muss die Behandlung unter der Aufsicht eines Spezialisten für die

Behandlung von Verhaltensstörungen erfolgen.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

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

Laufende Überwachung

- Das Wachstum, der psychische und der kardiovaskuläre Status sind kontinuierlich zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4);
- Der Blutdruck und der Puls sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung zu dokumentieren;
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sind bei Kindern mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festzuhalten;
- Gewicht ist bei Erwachsenen regelmäßig festzuhalten;
- 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 sind hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Methylphenidat zu überwachen.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Dosistitration mit der niedrigsten möglichen Dosis zu beginnen. Die Dosistitration bei Erwachsenen kann bei 20 mg begonnen werden.

Von diesem Arzneimittel stehen mehrere Stärken zur Verfügung.

Die Behandlung ist zu beenden, wenn die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht besser werden.

Bei Auftreten einer Verschlimmerung der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder, falls notwendig, das Präparat abgesetzt werden.

Die Dosis ist individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten anzupassen. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich zu halten.

Die Einnahme darf nicht zu spät erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

Die Tageshöchstdosis von Methylphenidat ist 60 mg zur Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen und 80 mg zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen.

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

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

Umstellung der Behandlung auf Ritalin LA

Ritalin LA, als einmalige Dosis verabreicht, hat eine vergleichbare AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) von Methylphenidat verglichen mit der gleichen Gesamtdosis von Ritalin b.i.d.

Kinder und Jugendliche (6 - 18 Jahre)

Ritalin muss bei Kindern und Jugendlichen zu Behandlungsbeginn in einer niedrigen Dosis und in der schnellfreisetzenden Form (= Tabletten) eingenommen werden. Der Behandlungsbeginn erfolgt mit 1- bis 2-mal täglich 5 mg (= ½ Tablette Ritalin 10 mg). Die Dosis wird wöchentlich um 5-10 mg gesteigert, bis eine Besserung eintritt.

Dann kann auf die Einnahme der Ritalin LA Kapseln (= retardierte Form) entsprechend dem unten angeführten Dosierungsschema umgestellt werden. Die empfohlene Startdosis von Ritalin LA ist 20 mg. Wenn nach Beurteilung des Arztes eine niedrigere Dosis geeignet ist, kann die Behandlung mit Ritalin LA 10 mg begonnen werden. Die empfohlene Dosis von Ritalin LA muss der Gesamttagesdosis der schnellfreisetzenden Form entsprechen und darf die Gesamtdosis von 60 mg bei Kindern und Jugendlichen nicht überschreiten.

Beispiele für die Umstellung von Tabletten (= schnellfreisetzende Form) auf Kapseln (= retardierte Form) sind in der Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1

Ritalin Tabletten	Ritalin LA – Kapseln
5 mg Methylphenidat b.i.d.	10 mg einmal täglich
10 mg Methylphenidat b.i.d.	20 mg einmal täglich
15 mg Methylphenidat b.i.d.	30 mg einmal täglich
20 mg Methylphenidat b.i.d.	40 mg einmal täglich

Für andere Methylphenidat – Dosisschemen ist eine klinische Beurteilung bei Einstellung der Anfangsdosis zu machen. Die Dosierung von Ritalin LA kann wöchentlich um 10 mg gesteigert werden.

Hinweise für Kinder und Jugendliche

Wenn die Wirkung von Ritalin LA am späten Nachmittag oder abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen und/oder Schlafstörungen wieder auftreten.

Eine kleine zusätzliche Dosis einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Tablette am späteren Nachmittag kann helfen, dieses Problem zu beseitigen. In diesem Fall ist in Betracht zu ziehen, dass eine adäquate Symptomkontrolle mit einer zwei Mal täglichen Verabreichung einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung erreicht werden kann.

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

Wenn eine zusätzliche Gabe einer schnell freisetzenden Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, sollte die Behandlung mit Ritalin LA nicht fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass dieselbe zusätzliche Gabe auch während einer konventionellen Therapie mit äquivalenten Dosen der sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/Mittag erforderlich war.

Es ist die Behandlungsmethode anzuwenden, welche mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomenkontrolle erzielt.

Erwachsene

Ritalin LA ist einmal täglich, üblicherweise am Morgen, einzunehmen. Der Zeitpunkt der Einnahme kann entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Einnahme darf nicht zu spät erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden.

Die Dosis ist individuell zu titrieren. Es ist das Dosisschema mit der niedrigsten täglichen Dosis zu wählen, mit welchem eine zufriedenstellende Symptomenkontrolle erreicht werden kann.

Nur die Ritalin LA Formulierung ist für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen zugelassen. Für andere Ritalin-Formulierungen wurden Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Die Tageshöchstdosis darf 80 mg nicht überschreiten. Eine geschlechtsspezifische Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen kann nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die erstmalig Methylphenidat erhalten (siehe Abschnitt 5.1): Die empfohlene Startdosis von Ritalin LA beträgt bei Patienten, die zurzeit kein Methylphenidat einnehmen, einmal täglich 20 mg. Die Ritalin LA Dosierung kann bei Erwachsenen wöchentlich in 20 mg-Schritten angepasst werden.

Patienten, die zurzeit mit Ritalin behandelt werden: Die Behandlung kann mit der gleichen Tagesdosis fortgesetzt werden. Wenn der Patient zuvor mit einer schnelfreisetzenden Formulierung behandelt wurde, sollte eine Umstellung auf eine entsprechende empfohlene Dosis von Ritalin LA erfolgen (siehe Abschnitt oben „Umstellung der Behandlung auf Ritalin LA“).

Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Ritalin LA muss regelmäßig abgesetzt werden, um das Befinden 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ritalin LA wird einmal täglich morgens eingenommen.

Ritalin LA kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Ritalin LA kann als ganze Kapsel oder auch durch Streuen des gesamten Kapselinhaltes auf eine kleine Menge Nahrungsmittel eingenommen werden (siehe unten "Verabreichung des Kapselinhaltes mit Nahrungsmitteln").

Ritalin LA Kapseln und/oder deren Inhalt dürfen nicht zerkleinert, gekaut oder geteilt werden.

Verabreichung des Kapselinhaltes mit Nahrungsmitteln

Die Kapseln können vorsichtig geöffnet werden und der Inhalt auf weiche Nahrung (z.B. Apfelmus) gestreut werden. Die Nahrungsmittel dürfen nicht warm sein, da ansonsten die modifizierte Freisetzung dieser Formulierung beeinflusst werden könnte. Die Mischung von Arzneimittel mit dem Nahrungsmittel muss unverzüglich und vollständig sowie unzerkaut eingenommen und nicht für eine spätere Einnahme aufgehoben werden.

Ritalin LA verabreicht als Einmaldosis führt zu einer vergleichbaren „overall exposure“ (AUC) von Methylphenidat verglichen mit der gleichen zweimal täglich verabreichten Dosis der schnell-freisetzenden Form (=Tabletten).

Wurde aus Versehen eine Dosis ausgelassen, ist diese so bald als möglich nachzuholen. Die restliche Tagesdosis ist dann zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Dauertherapie – Regelmäßige Beurteilung der Behandlung von ADHS

Dauertherapie (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien an Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wird die Behandlung in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Regelmäßige Beurteilung der Behandlung von ADHS

Es wird empfohlen, Methylphenidat periodisch mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Patienten zu beurteilen (bei Kindern und Jugendlichen vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde. Die Behandlung kann gegebenenfalls wieder begonnen werden, um die Symptome von ADHS unter Kontrolle zu halten.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

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

Erwachsene

Nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung von Ritalin LA ist für die Anwendung bei Erwachsenen mit ADHS zugelassen. Sicherheit und Wirksamkeit von anderen Ritalin-Formulierungen wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Kinder unter 6 Jahren

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

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

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 Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schwere affektive Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/Borderline-Persönlichkeitsstörungen
- Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind)
- Vorbestehende Herz-Kreislaufkrankungen einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potentiell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Langzeitbehandlung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien an Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d.h. über mehr als 12 Monate) müssen laufend entsprechend den Richtlinien (in Abschnitt 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhalten (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

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

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Herz- oder unerwarteten Tod oder maligne Arrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden. Wenn initiale Befunde auf eine solche Historie oder Erkrankung hinweisen, müssen diese Patienten weitergehende Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten. Patienten, bei denen unter der Therapie mit Methylphenidat Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, müssen 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 systolischen und diastolischen Blutdrucks wurden auch in klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit ADHS beobachtet. Diese Änderungen waren jedoch geringer im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen (ca. 2-3 mmHg relative

Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist und siehe Abschnitt 5.1 „ADHS bei Erwachsenen“).

Der Herz-Kreislaufstatus ist sorgfältig zu überwachen. 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 und Jugendlichen, 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) sind bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Methylphenidat zu untersuchen.

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 zugrundeliegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose ist daher bei jedem Patienten in Betracht zu ziehen, 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 sind bei der Verschreibung von Stimulanzien zu berücksichtigen. Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

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

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

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

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

Behandlungsbedingte psychotische Symptome (visuelle/taktile/auditive Halluzinationen und Wahnvorstellungen) oder Manie bei Patienten ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden. 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, sind strikt auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten zu überwachen, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, hat der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abzuklären. Auch eine Unterbrechung der Behandlung kann in Erwägung gezogen werden.

Suizidalität

Patienten, bei denen während der ADHS-Behandlung Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sind sofort von ihrem Arzt zu beurteilen. Es ist eine Verschlimmerung der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung zu ziehen. Eine entsprechende Behandlung der zu Grunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Tics

Methylphenidat wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet. Die Familienanamnese ist zu überprüfen und die Patienten sind vor der Anwendung von Methylphenidat klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom zu untersuchen. Auch während der Behandlung mit Methylphenidat sind die Patienten regelmäßig auf die Entstehung oder die Verschlimmerung von Tics zu überwachen. Die Überwachung muss 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 sind 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 zu untersuchen.

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

Priapismus

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

Wachstum

Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet. Bei Erwachsenen wurde bei Behandlung mit Ritalin LA von Gewichtsabnahme berichtet.

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

Das Wachstum ist bei Kindern und Jugendlichen während einer Methylphenidat-

Therapie zu überwachen. Körpergröße, Gewicht und Appetit sind entsprechend dem Alter des Kindes bzw. Jugendlichen zu überwachen und mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm zu erfassen. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergröße bzw. Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen. Bei Erwachsenen ist das Gewicht regelmäßig zu überwachen.

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 sind sorgfältig hinsichtlich Zweckentfremdung, Missbrauch und Fehlgebrauch von Methylphenidat zu überwachen.

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

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

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

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

Absetzen

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

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

Müdigkeit

Methylphenidat ist nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungszuständen anzuwenden.

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden, welche Methylphenidat-haltige Darreichungsform ausgewählt wird. Zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen ist die Ritalin LA Formulierung anzuwenden.

Drogenscreening

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

Hämatologische Effekte

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

Möglichkeit einer gastrointestinalen Obstruktion

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

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält Sucrose (Saccharose): Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

Es liegen jedoch Berichte mit Hinweisen vor, dass Methylphenidat den Metabolismus

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Mittel

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

Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen

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

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 2 Wochen) mit MAO-Hemmern behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung mit Alkohol

Alkohol kann die ZNS-Nebenwirkungen von psychoaktiven Arzneimitteln einschließlich Methylphenidat verstärken. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

Anwendung mit Anästhetika

Während einer Operation besteht das Risiko einer plötzlichen Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Wenn eine Operation geplant ist, ist Methylphenidat nicht am Tag der Operation anzuwenden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clonidin wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich des plötzlichen Todes gemeldet. Die Langzeit-Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Tierexperimentelle Studien haben nur bei mütterlicherseits toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Methylphenidat ist potentiell teratogen bei Kaninchen.

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

Stillzeit

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

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

Aus Sicherheitsgründen muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Methylphenidat-Behandlung unterbrochen oder abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fertilität

Es sind keine humanen Daten zur Wirkung von Methylphenidat auf die Fertilität verfügbar. In Tierstudien wurden keine relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit Sehstörungen einschließlich Akkomodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen, Halluzinationen oder andere Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem verursachen. Es kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind vor diesen möglichen Effekten zu warnen und beim Auftreten dieser Effekte sind potenziell gefährliche

Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis

Gelegentlich: Gastroenteritis³

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

Nicht bekannt: Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus¹, Rash und Hautausschläge¹

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen¹

Sehr häufig: Appetitverlust²

Häufig: Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen¹

Psychiatrische Erkrankungen¹

Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität

Häufig: Anorexia, Affektlabilität, Aggression¹, Erregung¹, Ängstlichkeit¹, Depression¹, Reizbarkeit, abnormes Verhalten, Ruhelosigkeit², Schlafstörungen², verminderte Libido³, Panikattacken³, Stress³

Gelegentlich: psychotische Erkrankungen¹, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen¹, Ärger, Suizidgedanken¹, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Weinerlichkeit, Tics¹ oder Verschlechterung bestehender Ticks des Tourette-Syndroms¹, Hypervigilanz, Spannung³

Selten: Manie¹, Desorientiertheit, Libidostörungen

Sehr selten: Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid) ¹, transiente depressive

Stimmung¹, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren

Nicht bekannt: Wahnvorstellungen¹, Denkstörungen¹, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö

Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Tremor², Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz

Gelegentlich: Sedierung, Akathisie³

Sehr selten: Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist).

Nicht bekannt: Zerebrovaskuläre Erkrankungen¹ (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle¹, Migräne

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen,

Selten: Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen

Herzkrankungen¹

Häufig: Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen

Gelegentlich: Brustschmerzen

Selten: Angina pectoris

Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt

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

Gefäßerkrankungen¹

Häufig: Hypertonie, periphere Kälte²

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Häufig: Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe²

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit², Mundtrockenheit²

Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhö, Magenbeschwerden und Erbrechen (diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen), Dyspepsie³, Zahnschmerzen³

Gelegentlich: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzymwerte

Sehr selten: Abnormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose², Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria

Gelegentlich: angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen

Selten: fleckiger Ausschlag, Erythem

Sehr selten: Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Myalgie, Muskelzuckungen, Muskelverspannungen³

Sehr selten: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern¹, Gefühl der inneren Unruhe³, Müdigkeit², Durst³

Gelegentlich: Brustschmerzen

Sehr selten: plötzlicher Herztod¹

Nicht bekannt: Brustbeschwerden, Hyperpyrexie

Untersuchungen

Häufig: Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)¹, Gewichtsverlust¹

Gelegentlich: Herzgeräusche¹, erhöhte Leberenzyme

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

¹ siehe Abschnitt 4.4

² Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen mit erwachsenen Patienten, die mit einer höheren Häufigkeit berichtet wurden als bei Kindern und Jugendlichen

³ Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen mit erwachsenen Patienten, die nicht bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden.

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

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freigesetzte Anteil von Methylphenidat aus Formulierungen mit verlängerter Wirkdauer berücksichtigt werden.

Anzeichen und Symptome:

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

Behandlung:

Es gibt kein spezielles Antidot für eine 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 nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychostimulans, Methylphenidat
ATC Code N06BA04

Wirkmechanismus

Der in Ritalin LA enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylethylamin-Säure dar. Das Molekül enthält das 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 mit Reserpin unterbunden werden können.

Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Effekt auf eine Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme im Striatum zurückzuführen ist, ohne dass eine Freisetzung von Dopamin ausgelöst wird. Der Mechanismus, durch den Ritalin LA 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 u. a. 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 längerem Gebrauch können Verhaltensstereotypen ausgelöst werden.

ADHS bei Erwachsenen

Ritalin LA wurde in einer kombinierten Kurzzeit- und Langzeithauptstudie, bestehend aus drei Phasen (Abschnitt 1 = 9 Wochen Kurzzeit-Behandlung, Abschnitt 2 = 5 Wochen offene Behandlung mit Ritalin LA 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 an 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. Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ritalin LA 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 Ritalin LA (40, 60 oder 80 mg/Tag) über einen 5-wöchigen Zeitraum eingestellt (Abschnitt 2).
2. Die Untersuchung des Erhaltungseffektes von Ritalin LA bei Erwachsenen mit ADHS in einer 6-monatigen, doppelblinden, randomisierten Absetzstudie (Abschnitt 3).

Die Wirksamkeit wurde beurteilt 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 Abschnittes 1. Alle Dosierungen von Ritalin LA 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 Ritalin LA zeigten eine signifikant höhere 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 Ritalin LA-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 bei allen Bewertungen in Phase 1 zugunsten von Ritalin LA im Vergleich zu Placebo.

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

		Ritalin LA 40 mg	Ritalin LA 60 mg	Ritalin LA 80 mg	Plazebo
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 Gesamtwertes und SDS-Gesamtpunktzahl als Variablen,

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

****p-Wert bezogen auf den Vergleich mit Placebo

Der Erhaltungseffekt von Ritalin LA wurde durch Messung des prozentualen Therapieversagens bei Ritalin LA im Vergleich zur Placebo-Gruppe am Ende des 6-monatigen Erhaltungszeitraums evaluiert (siehe Tabelle 3). Sobald die Ritalin LA 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 Ritalin LA behandelten Patienten.

Tabelle 3 Prozentualer Anteil der Therapieversagens während des Abschnitts 3

	Alle Patienten mit Ritalin LA vs. Placebo		Odds Ratio (95%-KI)	p-Werte* (Signifikanzniveau **)
	Alle Patienten mit Ritalin LA N=352 n (%)	Plazebo N=115 n (%)		
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 MPH Novartis-Gruppe und Plazebo 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 Ritalin LA behandelt worden. Die Patienten, denen in Abschnitt 3 Placebo zugewiesen wurde, zeigten keine vermehrten Absetz- und Rückfallerscheinungen im Vergleich zu den Patienten, welche die Ritalin LA Behandlung fortsetzten.

Während der Kurzzeitbehandlung hatten Männer und Frauen eine statistische Verbesserung der DSM-IV ADHS Kriterien im Vergleich zu Placebo in allen Ritalin-Dosierungs-Gruppen. Bei Männern wurde die beste numerische Verbesserung der Punktzahl mit Ritalin LA 80 mg erreicht, wohingegen bei Frauen die beste Verbesserung in der niedrigsten Dosierungsgruppe mit Ritalin LA 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 Ritalin LA bei 298 Patienten mit ADHS zeigt die Langzeitsicherheit von Ritalin LA. Die Kombination der kontinuierlichen Ritalin LA-Exposition aller in der Haupt- und Verlängerungsstudie behandelten Patienten ergibt insgesamt 354 Patienten, die kontinuierlich Ritalin LA für mehr als 6 Monate und 136 Patienten, die Ritalin LA für mehr als 12 Monate erhalten haben.

In der Verlängerungsstudie konnte beobachtet werden, dass sich das Sicherheitsprofil von Ritalin LA 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 % (≤ 2 Monate), 5,6 % (> 6 Monate) und 7,4 % (> 12 Monate) der Patienten auf. Im Abschnitt 3 trat eine signifikante Gewichtsverminderung von ≥ 7 % bei 13,8 % der Patienten auf (im 6-monatigen Erhaltungszeitraum) im Vergleich zur Baseline. Schlaflosigkeit/Initiale Schlaflosigkeit/Schlafstörungen nahmen bei Langzeitbehandlung > 12 Monate. 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 Ritalin LA-Gruppe und 0,6 % in der Placebo-Gruppe). Hingegen entwickelten 11,3 % der Patienten mit Ritalin LA 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 % (Ritalin LA vs. Placebo) dieser Patienten mit einer normalen Baseline-Herzfrequenz eine Herzfrequenz > 100 /min bei mindestens einer Visite.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption:

Ritalin Tabletten:

Methylphenidat wird nach oraler Verabreichung rasch und nahezu vollständig resorbiert. Wegen des starken First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit $22\pm 8\%$ für das D-Enantiomer und $5\pm 3\%$ für das L-Enantiomer. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorption. Maximale Plasmakonzentrationen von ca. 40 nmol/L (11 ng/ml) werden im Mittel 1 - 2 Stunden nach Verabreichung erreicht. Der Wert der Plasmakonzentrationen variiert zwischen den verschiedenen Patienten stark. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) ist ebenso wie die maximale Plasmakonzentration proportional zur verabreichten Dosis.

Ritalin LA Kapseln:

Nach oraler Verabreichung von Ritalin LA an Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Diagnose ADHS wird Methylphenidat rasch resorbiert und führt zu einem bimodalen Konzentrations-Zeit-Profil im Plasma (d. h. zwei ausgeprägte Spitzen mit etwa vier Stunden Abstand). Die relative Bioverfügbarkeit von Ritalin LA bei einmal täglicher Verabreichung ist vergleichbar mit der Gesamtdosis von Ritalin oder Methylphenidat-Tabletten bei zweimal täglicher Verabreichung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Schwankungen zwischen Peak und tatsächlicher Plasma-Methylphenidat-Plasmakonzentrationen sind bei einmal täglicher Gabe von Ritalin LA geringer als bei zweimaliger Gabe von Ritalin-Tabletten.

Nahrungseinfluss

Ritalin LA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nach Verabreichung von Ritalin LA entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelmus wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zur Verabreichung 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 Kapseln zu schlucken, kann der Inhalt der Kapsel auf weiche Nahrung (z. B. Apfelmus) verteilt werden und so eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung:

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

Biotransformation:

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

Elimination:

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

Patientencharakteristika:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Methylphenidat wird als möglicherweise 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. 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. Die Exposition bei der nächst niedrigeren Dosis, bei der keine Spina bifida beobachtet wurde, betrug das 0,72-Fache der extrapolierten maximalen Exposition beim Menschen. 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.

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 beim Menschen 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. Nur bei weiblichen Ratten und in der höchsten Dosis von 100 mg/kg/Tag (58-fach höher als die maximal beim Menschen 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 und Jugendlichen 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 es in gering mehrfach erhöhter Menge der klinischen Dosis verabreicht wird.

Schwangerschaft/Embryonale/Fötale Entwicklung

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zuckerkügelchen, Ammoniummethacrylat-Copolymer, Methacrylsäure-Copolymer Typ A/Methacrylsäure-methacrylate-Copolymer (1:1), Maisstärke, Talkum, Triethylcitrat, Macrogol 6000;

Kapselhülle: Schwarzes Eisenoxid (E172), rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171), Gelatine;

Drucktinte: Schellack, dehydrierter Alkohol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Propylenglycol, Ammoniumlösung, Kaliumhydroxid, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ritalin LA 60 mg - Kapseln: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE - Flaschen mit 30 oder 100 Kapseln mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138502

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.10.2018

10. STAND DER INFORMATIONEN

09/2018

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig