Z U S A M M E N F A S S U N G D E R M E R K M A L E D E S A R Z N E I M I T T E L S

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ritalin® LA 60 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält:
Ritalin LA 60 mg - Kapseln: 60 mg Methylphenidat Hydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ritalin LA 60 mg - Kapseln: 339 mg Saccharose pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 60 mg ist eine Hartgelatinekapsel der Größe 00 mit einem hellbraunen, undurchsichtigen Oberteil und einem gelben, undurchsichtigen Unterteil, die mit „NVR“ auf dem Oberteil und „R60“ auf dem Unterteil bedruckt ist und weiße bis cremefarbene, nahezu kugelförmige Kügelchen enthält.

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 und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und Erwachsenen indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben.

Der Behandlungsbeginn und die weitere Behandlung müssen unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen, wie z. B. einem Pädiater, Kinder-/Jugendpsychiater oder Psychiater erfolgen.

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Kindern und Jugendlichen

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 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 Einstufung ist essenziell 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 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 muss retrospektiv durch Patientenakten (z. B. medizinische Unterlagen, Schulakten) oder wenn nicht verfügbar durch geeignete und strukturierte Instrumente/Interviews (z. B. WURS-Skala, Fragebögen für Familie und Freunde) festgestellt werden.

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 beinhalten (z.B. soziale, schulische und/oder berufliche Funktionsfähigkeit), mit Auswirkungen auf mehrere Aspekte des Lebens des Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Behandlungsbeginn und die weitere Behandlung müssen unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen, wie z. B. einem Pädiater, Kinder-/ Jugendpsychiater oder Psychiater erfolgen.

Formulierung
Die spezielle Galenik von Ritalin LA imitiert die zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung. Die Kapseln enthalten zu gleichen Teilen zwei verschiedene Arten von Kügelchen (mit sofortiger und mit verzögerter Freisetzung), so dass 50 % des Wirkstoffs in der nicht verzögerten Form mit sofortiger Freisetzung vorliegen, während die restlichen 50 % nach etwa 4 Stunden freigesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Wenn es die nationale Praxis erfordert, sollten

Erwachsene, die erstmalig Methylphenidat erhalten, vor Behandlungsbeginn kardiologischen Rat einholen, um zu prüfen, ob Kontraindikationen zu berücksichtigen sind.

Eine umfassende Anamnese sollte

- Begleitmedikationen,
- frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome,
- Familienanamnese von plötzlichem Herztod/unerklärlichem Tod oder psychiatrischen Erkrankungen,
- bei Kindern eine exakte Erfassung von Körpergröße und –gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm,
- bei Erwachsenen eine exakte Erfassung des Körpergewichts (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

Laufende Überwachung

- Das Wachstum (bei Kindern), das Körpergewicht, sowie 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

Allgemeine Aspekte
Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigsten Dosis beginnen, die für den einzelnen Patienten als angemessen erachtet wird, und in wöchentlichen Abständen in kleinen Stufen bis zum Erreichen einer verträglichen und genügend wirksamen Dosis gesteigert werden. (Details siehe unten in den jeweiligen Unterabschnitten für *Kinder und Jugendliche* und *Erwachsene*)

Die Dosis richtet sich nach dem Alter und der Schwere der Symptome, der klinischen Beurteilung und dem Ansprechen des Patienten und sollte entsprechend individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden. Es sollte das Schema verwendet werden, das eine zufriedenstellende Symptomkontrolle mit der niedrigsten Tagesgesamtdosis erreicht.

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

Bei der Behandlung des ADHS soll versucht werden, den Zeitpunkt der Verabreichung von Ritalin LA mit dem Auftreten der größten schulischen/beruflichen, verhaltensbedingten und sozialen Belastungen abzustimmen.

Von diesem Arzneimittel und anderen Medikamenten, die Methylphenidat enthalten, stehen mehrere Stärken zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche (6 Jahre und älter)
Ritalin LA-Kapseln werden einmal täglich morgens eingenommen.

Im Allgemeinen, unter Verwendung einer herkömmlichen Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Methylphenidat 5 mg ein- oder zweimal täglich (z. B. ½ Ritalin 10 mg Tablette, morgens und mittags). Die Dosierung wird falls erforderlich in wöchentlichen Schritten von 5 - 10 mg der Tagesdosis erhöht.

Ritalin LA 10 mg Kapseln einmal täglich können anstelle von zweimal täglich 5 mg Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung von Beginn der Behandlung an verwendet werden, wenn der behandelnde Arzt 10 mg für die angemessene Tagesdosis hält. Wenn nach Ermessen des Arztes eine höhere Anfangsdosis angemessen ist, kann die Behandlung auch mit Ritalin LA 20 mg Kapseln begonnen werden.

Die tägliche Maximaldosis von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen ist 60 mg.

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 (kurz wirksamen) Methylphenidat-Tablette (5 mg) am Abend kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. Die Pros und Kontras einer kleinen Dosis am Abend versus Probleme beim Einschlafen müssen in Betracht gezogen werden.

Sollte eine Nachdosierung notwendig sein, sollte in Erwägung gezogen werden, dass eine adäquate Symptomkontrolle mit einer zwei Mal täglichen Verabreichung einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung erreicht werden kann.

Wenn eine zusätzliche Gabe einer schnell freisetzenden Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, soll 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.

Erwachsene
Ritalin LA ist einmal täglich, üblicherweise am Morgen, einzunehmen. Der Zeitpunkt der Einnahme kann entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

Die Tageshöchstdosis darf bei Erwachsenen 80 mg nicht überschreiten.

Erwachsene 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 Behandlung mit Ritalin LA kann im Ermessen des Arztes auch mit einer Anfangsdosis von täglich 10 mg begonnen werden (z. B. bei Patienten, die leichter als 70 kg sind). Bei Erwachsenen kann die Dosierung von Ritalin LA in wöchentlichen Intervallen von maximal 20 mg schrittweise angepasst werden. Für kleinere Aufdosierungsschritte steht Ritalin LA 10 mg zur Verfügung.

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

<u>Art der Anwendung</u>
Ritalin LA Kapseln können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Sie können 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 eingenommen werden. Sie darf nicht für weitere Anwendungen aufbewahrt werden. Die verteilten Kügelchen (z.B. auf dem Apfelmus) dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden.

Essen, Trinken und Alkoholkonsum
Ritalin LA Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Einnahme von Methylphenidat mit Nahrung kann helfen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen zu verhindern.

Die Patienten sollten während der Behandlung auf Alkohol verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

Vergessene Dosen
Der Patient sollte nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde. Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte der Patient warten, bis es Zeit für die nächste Dosis ist.

Umstellung der Behandlung auf Ritalin LA
Ritalin LA als einmalige Dosis verabreicht hat eine vergleichbare Gesamtexposition (AUC) an Methylphenidat wie die Verabreichung der gleichen Gesamtdosis von sofort freisetzendem Ritalin in 2 Tagesdosen (morgens und mittags).

Die empfohlene Dosis Ritalin LA sollte der Gesamttagesdosis der sofort freisetzenden Formulierung entsprechen und die Gesamtdosis von 60 mg bei Kindern/Jugendlichen und 80 mg bei Erwachsenen nicht überschreiten.

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

Tabelle 1

Bisherige schnellfreisetzende Methylphenidat-Dosis (Ritalin Tabletten)	**Empfohlene Dosis Ritalin LA**
5 mg zweimal täglich	einmal täglich 10 mg
10 mg zweimal täglich	einmal täglich 20 mg
15 mg zweimal täglich	einmal täglich 30 mg
20 mg zweimal täglich	einmal täglich 40 mg
30 mg zweimal täglich	einmal täglich 60 mg

Für andere Methylphenidat–Dosisschemen ist eine klinische Beurteilung bei Einstellung der Anfangsdosis zu machen.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate)
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat soll 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.

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.

Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation
Die Behandlung sollte 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.

Besondere Bevölkerungsgruppen

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 (ab 60 Jahren)
Methylphenidat soll nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA wurden nicht bei ADHS-Patienten untersucht, die älter als 60 Jahre alt sind.

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

Nierenfunktionsstörungen
Ritalin LA 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 Monoaminooxidasehemmern (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, 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-Kreislauferkrankungen 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 z. B. 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 Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome (bei Kindern in Bezug auf das Alter) vorausgehen.

Langzeitbehandlung (mehr als 12 Monate)
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, Agitiertheit, Angst, Depression, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration (siehe auch Abschnitt 4.2).

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 durchzuführen. Wenn initiale Befunde auf eine solche Historie oder Erkrankung hinweisen, müssen diese Patienten weitergehende Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten (siehe Abschnitt 4.2).
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 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 angeraten 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 „Klinische Studien 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-Kreislauferkrankungen, **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 (siehe Abschnitt 4.3).

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse
Der Missbrauch von Stimulanzien des zentralen Nervensystems, einschließlich Ritalin LA 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. 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 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 therapeutische 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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. Dabei sollte bedacht werden, dass eine Dosiserhöhung oder -erniedrigung angezeigt sein kann. 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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, siehe Abschnitt 4.3), da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer beschleunigten Entwicklung eines gemischten/manischen Schubs besteht. 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, vor allem in Verbindung mit einer Veränderung des Behandlungsregimes von Methylphenidat, wurde über andauernde und schmerzhafte Erektionen

berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die abnormal verlängerte oder häufige und schmerzhafte Erektionen erleiden, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Wachstum und Gewicht
Bei Langzeitanwendung von Methylphenidat bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung 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 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 abbrechen.

Bei der Behandlung von Erwachsenen mit Ritalin LA wurde über eine Gewichtsabnahme berichtet. Patienten, bei denen unter der Behandlung eine auffällige Gewichtsabnahme festgestellt wird, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen. Bei Erwachsenen sollte das Gewicht regelmäßig überwacht 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 (siehe Abschnitt 4.8). Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Methylphenidat abgesetzt werden.

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

Hämatologische Effekte
Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen ist an einen Abbruch der Behandlung zu denken (siehe Abschnitt 4.8).

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

Nieren- oder Leberinsuffizienz
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Methylphenidat bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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 akuten 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 der Behandlung
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.

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.

Sonstige Bestandteile
Dieses 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 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 Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) und

einigen Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren) hemmen kann. Bei Beginn oder Absetzen einer Methylphenidat-Therapie kann es erforderlich werden, die Dosis dieser Mittel, die bereits genommen werden, anzupassen und die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma zu bestimmen (bzw. die Koagulationszeit bei Cumarin).

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 (siehe auch. Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 14 Tagen) 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 zu einem Profil, ähnlich dem sofort-freisetzenden, ändern.

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)
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 die Substanz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn sie gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich L-DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) verabreicht wird.

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.

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 klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

Ritalin LA hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Methylphenidat verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann es Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem verursachen (siehe Abschnitt 4.8). 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 LA als auch mit anderen Methylphenidat Hydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Ritalin LA 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Nasopharyngitis
Gelegentlich: Gastroenteritis[3]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[1]
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, Pruritus, Rash und Hautausschläge

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[1]
Sehr häufig: Appetitverlust[2]
Häufig: Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen[1], Gewichtsverminderung bei Erwachsenen[1]

Psychiatrische Erkrankungen[1]
Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig: Anorexia, Affektlabilität, Aggression[1], Erregung[1], Ängstlichkeit[1], Depression[1], Reizbarkeit, abnormes Verhalten, Ruhelosigkeit[2], Schlafstörungen[2], verminderte Libido[3], Panikattacken[3], Stress[3], Bruxismus[3]
Gelegentlich: psychotische Erkrankungen[1], auditive, visuelle und taktile Halluzinationen[1], Ärger, Suizidgedanken[1], Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Weinerlichkeit, Tics[1] oder Verschlechterung bestehender Ticks des Tourette-Syndroms[1], Hypervigilanz, Spannung[3]
Selten: Manie[1], Desorientiertheit, Libidostörungen, Zwangsstörung (einschließlich Trichotillomanie und Dermatillomanie)
Sehr selten: Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)[1], transiente depressive Stimmung[1], abnormes Denken, Apathie
Nicht bekannt: Wahnvorstellungen[1], Denkstörungen[1], Verwirrtheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö
Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Tremor[2], Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz
Gelegentlich: Sedierung, Akathisie[3]
Sehr selten: Konvulsionen, choreatisch-athetotische Bewegungen, reversible ischämisch neurologische Ausfälle, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS; die Berichte wurden nicht ausreichend dokumentiert und in den meisten Fällen erhielten die Patienten zusätzlich andere Wirkstoffe, so dass die Rolle von Methylphenidat in diesen Fällen unklar ist).
Nicht bekannt: Zerebrovaskuläre Erkrankungen[1] (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle[1], Migräne, Dysphemie

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen, trockenes Auge[4]
Selten: Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Nicht bekannt: erhöhter Augeninnendruck, Glaukom

Herzerkrankungen[1]
Häufig: Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen
Gelegentlich: Brustschmerzen
Selten: Angina pectoris
Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod[1]
Nicht bekannt: supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen

Gefäßerkrankungen[1]
Häufig: Hypertonie, periphere Kälte[2]
Sehr selten: Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe[2]
Nicht bekannt: Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit[2], Mundtrockenheit[2]
Häufig: Bauchschmerzen, Diarrhö, Magenbeschwerden und Erbrechen, Dyspepsie[3], Zahnschmerzen[3]
Gelegentlich: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten: Abnormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: Hyperhidrose[2], 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, Muskelverspannungen[3]
Sehr selten: Muskelkrämpfe
Nicht bekannt: Trismus[3]

Erkrankungen der Niere und Harnwege
Gelegentlich: Hämaturie
Nicht bekannt: Inkontinenz

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 Kindern[1], Gefühl der inneren Unruhe[3], Müdigkeit[2], Durst[3]
Nicht bekannt: Brustbeschwerden, Hyperpyrexie

Untersuchungen
Häufig: Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)[1], Gewichtsverlust[1]
Gelegentlich: Herzgeräusche[1], 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 Studien mit erwachsenen Patienten, die mit größerer Häufigkeit als bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden.

[3] Auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet)

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

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 freisetzende Anteil der Methylphenidat-Formulierung berücksichtigt werden.

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

Behandlung:
Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosis.

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

Ritalin LA enthält ein Racemat aus D-Methylphenidat (D-MPH) und L-Methylphenidat (L-MPH) im Verhältnis 1:1. Das D-Isomer ist pharmakologisch aktiver als das L-Isomer.

Wirkmechanismus
Methylphenidat ist ein ZNS-Stimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Der Wirkmechanismus beim Menschen ist nicht vollständig geklärt; es wird jedoch vermutet, dass der Effekt auf eine Inhibierung der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Neuronen zurückzuführen ist und dadurch diese Neurotransmitter im extraneuronalen Raum erhöht sind. Es ist ein indirektes Sympathomimetikum.
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.

Klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen
Ritalin LA wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie untersucht, in der 134 Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren mit DSM-IV-Diagnosen von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bis zu zwei Wochen lang eine einmalige morgendliche Dosis Ritalin LA im Bereich von 10-40 mg/Tag oder Placebo erhielten. Die optimale Dosis für jeden Patienten wurde in einer Dosistitrierungsphase der Studie vor der Randomisierung ermittelt. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des Gesamtergebnisses der ADHS/DSM-IV-Skala für Lehrer (CADS-T) vom Ausgangswert bis zum Endwert. Die CADS-T bewertet die Symptome von Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit. Die Analyse der primären Wirksamkeitsvariable ergab einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Ritalin LA ($p<0,0001$). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für Ritalin LA im Vergleich zu Placebo wurde auch in allen Analysen der sekundären CADS-Wirksamkeitsvariablen sowie in zwei Post-hoc-Analysen für die diagnostischen ADHS-Subtypen (kombinierter Typ, unaufmerksamer Typ) festgestellt. Die Ergebnisse der primären
und sekundären Wirksamkeitsanalysen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Von Eltern (CADS-P) und Lehrern (CADS-T) verwendete ADHS-DSM-IV-Subskalen: Abweichungen vom Ausgangswert

	Ritalin LA		**Placebo**		
	n	Mittlere Veränderung[1] (SD[2])	n	Mittlere Veränderung[1] (SD[2])	p-Wert
CADS-T Subskala					
Gesamt	62[3]	10,7 (15,7)	70[3]	-2,8 (10,6)	< 0,0001
Unaufmerksam	62	5,3 (8,25)	70	-1,5 (5,67)	< 0,0001
Hyperaktiv-impulsiv	62	5,4 (7,95)	70	-1,3 (5,93)	< 0,0001
CADS-P Subskala					

	Ritalin LA		Placebo		
Gesamt	63	6,3 (13,5)	70	0,5 (13,55)	0,0043
Unaufmerksam	63	2,8 (7,28)	70	0,2 (6,4)	0,0213
Hyperaktiv-impulsiv	63	3,5 (6,87)	70	0,3 (7,66)	0,0015

[1]Punkte am Ende der Placebo-Washout-Phase minus Endstand / [2]Standardabweichung / [3]zwei Patienten (einer in jeder Behandlungsgruppe) hatten keine CADS-T-Basiswerte, wiesen aber Werte nach der Randomisierung auf. Sie sind daher in der deskriptiven Statistik nicht enthalten.

Klinische Studien 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 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 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	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	
	Signifikanz-niveau	0,0167	0,0208	0,0313	
Verbesserung der SDS-Gesamtpunktz	N	151	146	148	152
	LS-Mittelwert**	5,89	4,9	6,47	3,03
	p-Wert****	0,0003	0,0176	<0,0001	

		Ritalin LA 40 mg	Ritalin LA 60 mg	Ritalin LA 80 mg	Placebo
ahl ab Baseline	Signifikanz-niveau***	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 des Therapieversagens während des Abschnitts 3

			Alle Patienten mit Ritalin LA vs. Placebo	
	Alle Patienten mit Ritalin LA N=352 n (%)	Placebo N=115 n (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Werte* (Signifikanzniveau**)
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 Ritalin LA-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 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 (die maximale Dosis ist 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 dieser Verlängerungsstudie wurden keine schwerwiegenden unerwarteten Ereignisse beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Ritalin LA änderte sich nicht mit der längeren Behandlungszeit von erwachsenen ADHS-Patienten. Das beobachtete Profil der unerwünschten Ereignisse der Patienten aus der Verlängerungsstudie war dem der Hauptstudie ähnlich. Allerdings nahmen die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen und die Häufigkeit einiger spezifischer Nebenwirkungen mit der Dauer der Behandlung zu (<2 Monate im Vergleich zu >12 Monaten).

Diese erhöhte Häufigkeit bei Langzeitbehandlung zeigte sich bei Gewichtsverminderung, Schlaflosigkeit/initiale Schlaflosigkeit/Schlafstörungen, depressiver Stimmung (wobei die Depression im Laufe der Zeit abnahm (0 % in >12 Monaten), Bluthochdruck, Tachykardie und Palpitationen.

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

Resorption
Nach oraler Verabreichung von Ritalin LA an Kinder/Jugendliche mit ADHS und Erwachsene wird Methylphenidat rasch resorbiert und führt zu einem bimodalen Konzentrations-Zeit-Profil im Plasma (d. h. zwei ausgeprägte Spitzen mit etwa vier Stunden Abstand).

50 % des Wirkstoffs sind in Kügelchen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung enthalten, die nach etwa 1 bis 2 Stunden ein erstes Konzentrationsmaximum erreichen. Die restlichen 50 % des Methylphenidats sind in Kügelchen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung enthalten, die sich nach etwa 4 Stunden auflösen und 5 bis 7 Stunden nach der Verabreichung einen zweiten Peak in der Plasmakonzentration erzeugen.

Die Plasmakonzentrationskurve von Ritalin LA bei einmal täglicher Verabreichung ist vergleichbar mit der Gesamtdosis von sofort-freisetzendem Methylphenidat (z. B. Ritalin 10 mg Tabletten) bei zweimal täglicher Verabreichung (im Abstand von 4 Stunden).

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
Nach Verabreichung von Ritalin LA entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelmus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zur Verabreichung im nüchternen Zustand beobachtet. Nahrung verlangsamt jedoch die Absorption, und die C_{max}-Werte werden im Vergleich zum nüchternen Zustand etwa 1 Stunde später erreicht. 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
Im Blut verteilen sich Methylphenidat und seine Metaboliten auf Plasma (57%) und Erythrozyten (43%). Die Bindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten an Plasmaproteine ist gering (10-33%). Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 13 l/kg nach oraler Verabreichung und 2,23 l/kg (2,65± 1,11 l/kg für D-MPH und 1,80±0,91 l/kg für L-MPH) nach einer einzelnen intravenösen Gabe bei gesunden

Erwachsenen. Die Plasmakonzentration von Methylphenidat nimmt nach oraler Verabreichung biexponentiell ab. Methylphenidat überwindet die Blut-Hirn-Schranke leicht.

Biotransformation
Methylphenidat wird rasch und in großem Umfang durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen des entesterten 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 (Methylphenidat). Die Eliminationshalbwertszeit von Ritalinsäure ist ca. doppelt so groß wie die von Methylphenidat und seine mittlere systemische Clearance beträgt 0,17 l/h/kg. Die hydroxylierten Metaboliten (Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalinsäure) sind nur in geringer Menge nachweisbar.
Für den therapeutischen Effekt scheint in erster Linie der unveränderte Wirkstoff (Methylphenidat) verantwortlich zu sein. Ritalinsäure hat keine relevante pharmakologische Aktivität.

Elimination
Bei Erwachsenen beträgt die Plasmahalbwertszeit von Methylphenidat nach Verabreichung von Ritalin LA etwa 3,3 Stunden. Die systemische Clearance nach einer einmaligen intravenösen Dosis von Methylphenidat beträgt 0,565 l/h/kg (0,40±0,12 l/h/kg für D-MPH und 0,73±0,28 l/h/kg für L-MPH) bei gesunden Erwachsenen.

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 vermutlich pH-unabhängig als Ritalinsäure (60 bis 86 %) ausgeschieden.

Merkmale bestimmter Patientengruppen
Einfluss des Alters: Es gibt keine wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern (6 – 13 Jahre) mit Hyperkinetischen Störungen/ADHS und gesunden erwachsenen Probanden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: 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 Ritalinsäure kann möglicherweise herabgesetzt sein. Da Ritalinsäure geringe oder gar keine pharmakodynamische Aktivität besitzt, scheint dies nicht von Bedeutung zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umweltverträglichkeitsprüfungen für Methylphenidat wurden noch nicht abgeschlossen. Daher sind die Auswirkungen auf die Umwelt nicht bekannt (siehe Abschnitt 6.6).

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.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Methylphenidat beeinflusste nicht die Reproduktionsleistung oder die Fertilität wenn es in gering mehrfach erhöhter Menge der klinischen Dosis verabreicht wird.

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

Kapselinhalt:
Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke), Talkum, Triethylcitrat

Kapselhülle:

Ritalin LA 60 mg Kapseln :
Gelatine, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), schwarzes Eisenoxid (E 172), rotes Eisenoxid (E 172), braune Drucktinte

Braune Drucktinte:
Schellack (E 904), Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

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

Dieses Arzneimittel kann eine Gefahr für die Umwelt darstellen. (Siehe Abschnitt 5.3)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland
Telefon: +49 6252 / 95-7000
Fax: +49 6252 / 95-8844
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

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

03/2026

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig