

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

- Ritalin® LA** 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Ritalin® LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Ritalin® LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Ritalin® LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

10 mg Methylphenidathydrochlorid
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 56,5 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

20 mg Methylphenidathydrochlorid
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 112,9 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

30 mg Methylphenidathydrochlorid
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 169,4 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1 Kapsel enthält:

40 mg Methylphenidathydrochlorid
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 225,9 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Zweiteilige Hartgelatine kapseln, die weiße bis cremefarbene, nahezu runde, wirkstoffbeschichtete Kugeln enthalten.

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hartgelatine kapsel (hellbraunes, undurchsichtiges Oberteil und weißes, undurchsichtiges Unterteil) der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R10 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Weißer, undurchsichtiger Hartgelatine kapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R20 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelber, undurchsichtiger Hartgelatine kapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R30 auf der anderen Seite.

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Hellbraune, undurchsichtige Hartgelatine kapsel der Größe 1 mit dem Aufdruck NVR auf der einen und R40 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Ritalin LA ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern 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

Die Diagnose sollte anhand der DSM-Kriterien oder der Richtlinien in ICD gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

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

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

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

Eine entsprechende pädagogische Betreuung 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 Ritalin LA sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Erwachsenen

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die spezielle Galenik von Ritalin LA imitiert die zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzungsfähigen Methylphenidat-Formulierung. Die Gesamtmenge an Wirkstoff liegt zu 50 % in nicht retardierter, schnell freisetzungsfähiger Form vor, während die restlichen 50 % erst nach etwa 4 Stunden freigesetzt werden.

Der Behandlungsbeginn und die weitere Behandlung müssen unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen, wie z. B. einem Pädiater, Kinder-/Jugendpsychiater oder Psychiater 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 sollte bei allen Patienten Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome und Familienanamnese von plötzlichen Herzerkrankungen/unerwartetem Tod, bei Kindern eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm, und 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 sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Der Blutdruck und der Puls soll bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate in einer grafischen Darstellung dokumentiert werden.
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten bei Kindern mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festgehalten werden.
- Das Gewicht bei Erwachsenen sollte regelmäßig dokumentiert werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Störungen sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch zu erfassen.

Die Patienten sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Ritalin LA überwacht werden.

Dosistitration

Zu Beginn der Behandlung mit Ritalin LA ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen und in wöchentlichen Abständen in kleinen Stufen bis zum Erreichen einer verträglichen und genügend wirksamen Dosis gesteigert werden. Wenn nach einer angemessenen Doseinstellung über einen Zeitraum von einem Monat keine Verbesserung beobachtet wird, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

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

Die Dosis sollte individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering wie möglich zu halten.

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

Bei der Behandlung von Hyperkinetischen Störungen/ADHS sollte der Zeitpunkt der Einnahme von Ritalin LA so gewählt werden, dass die Wirkung mit den Zeiten der größten schulischen/ beruflichen und sozialen Schwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten des Patienten zusammenfällt.

Von diesem Arzneimittel stehen mehrere Stärken zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche (6 Jahre und älter)

Ritalin LA sollte einmal täglich morgens eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Ritalin LA ist 20 mg. Die Behandlung mit Ritalin LA kann auch, im Ermessen des Arztes, mit einer Anfangsdosis von 10 mg begonnen werden. Die tägliche Maximaldosis von Methylphenidat ist 60 mg.

Wenn die Wirkung von Ritalin LA am späten Nachmittag oder abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis einer sofort freisetzenen Methylphenidathydro-

chlorid-Tablette (5 mg) am Abend kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. Der Vorteil einer kleinen Dosis einer sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung am Abend sollte gegenüber Einschlafstörungen abgewogen werden.

Sollte eine Nachdosierung notwendig sein, sollte in Erwägung gezogen werden, dass eine adäquate Symptomkontrolle durch eine zweimal tägliche Gabe einer sofort freisetzenen Methylphenidat-Formulierung erreicht werden könnte.

Wenn die zusätzliche Gabe einer sofort freisetzenen 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 freisetzenen Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/ am Mittag erforderlich war.

Erwachsene

Ritalin LA sollte einmal täglich in der Regel morgens eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme kann an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Die Einnahme sollte nicht zu spät erfolgen, um Schlafstörungen zu vermeiden. Die Dosistitration sollte individuell erfolgen. Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

Es sollte nur die Formulierung mit der veränderten Wirkstofffreisetzung von Ritalin LA/ Ritalin Adult für die Behandlung von ADHS bei Erwachsenen angewendet werden. Die Tageshöchstdosis darf 80 mg nicht überschreiten.

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

Die empfohlene Anfangsdosis von Ritalin LA bei Patienten, die zurzeit kein Methylphenidat einnehmen, beträgt einmal täglich 20 mg. Die Behandlung mit Ritalin LA kann im Ermessen des Arztes auch mit einer Anfangsdosis von täglich 10 mg begonnen werden. 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 seit ihrer Kindheit mit Ritalin behandelt werden:

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

Regelmäßige Beurteilung der ADHS-Behandlung

Ritalin LA sollte 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

wiederaufgenommen 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.

Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

Ritalin LA darf 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

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

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Art der Anwendung

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie können im Ganzen geschluckt oder alternativ durch Verteilen des Inhalts auf einer kleinen Menge Nahrung verabreicht werden.

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung dürfen nicht zerdrückt, zerkleinert oder zerkaut werden.

Darreichung durch Verteilung des Kapsel-inhalts auf der Nahrung

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

Umstellung von Patienten auf Ritalin LA

Die Verabreichung von Ritalin LA als Einmaldosis führt zu einer vergleichbaren Gesamtexposition (AUC) an Methylphenidat wie die Verabreichung der gleichen Gesamtdosis an Ritalin in 2 Tagesdosen.

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

Die empfohlene Dosis Ritalin LA für Patienten, die von der Standard-Formulierung oder der Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung auf Ritalin LA umgestellt werden, ist wie folgt:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Bei anderen Methylphenidat-Dosierungsschemata sollte zur Auswahl der Anfangs-

Tabelle 1

| Bisherige Dosis Methylphenidat | | Empfohlene Dosis Ritalin LA |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| IR* | MR* | |
| 5 mg Methylphenidat zweimal täglich | 10 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung | einmal täglich 10 mg |
| 10 mg Methylphenidat zweimal täglich | 20 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung | einmal täglich 20 mg |
| 15 mg Methylphenidat zweimal täglich | 30 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung | einmal täglich 30 mg |
| 20 mg Methylphenidat zweimal täglich | 40 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung | einmal täglich 40 mg |
| 30 mg Methylphenidat zweimal täglich | 60 mg Methylphenidat mit veränderter Wirkstofffreisetzung | einmal täglich 60 mg |

* IR: immediate release, MR: modified release

dosis eine klinische Beurteilung zugrunde gelegt werden. Die Dosierung von Ritalin LA kann in wöchentlichen Intervallen von 10 mg schrittweise angepasst werden.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Behandlung mit Ritalin LA sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS wird die Therapie in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Ritalin LA über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Ritalin LA 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 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 bzw. Ritalin Adult ist für die Anwendung bei Erwachsenen mit ADHS zugelassen. Sicherheit und Wirksamkeit von anderen Ritalin-Formulierungen wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

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-Kreislaufkrankungen, einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell lebensbedrohender Arrhythmien und Kanalopathien (Erkrankungen, die aufgrund von Dysfunktionen der Ionenkanäle verursacht wurden)
- Vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Ritalin LA 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.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurde nicht systematisch in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Behandlung mit Ritalin LA 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 den Abschnitten 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 beinhaltet (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontanität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Ritalin LA über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Ritalin LA 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.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren

Ritalin LA darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin LA wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

Herz-Kreislaufstatus

Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Herz- oder unerwarteten Tod oder maligne Arrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden. Wenn initiale Befunde auf eine solche Historie oder Erkrankung hinweisen, müssen diese Patienten weitergehende Herzzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten. Patienten, bei denen unter der Therapie mit Ritalin LA Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend eine kardiologische Untersuchung durch einen Spezialisten erhalten.

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Änderungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks wurden auch in klinischen Studiendaten bei erwachsenen Patienten mit ADHS beobachtet. Jedoch waren diese Änderungen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen geringer (circa 2–3 mmHg relative Änderung im Vergleich

zur Kontrollgruppe). Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären 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 Ritalin LA kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 5.1 unter „ADHS bei Erwachsenen“.

Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden.

Die Anwendung von Ritalin LA ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herzkreislauferkrankungen, **wenn nicht der Rat eines (Kinder-) Kardiologen eingeholt wurde (siehe Abschnitt 4.3).**

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

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

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse
Der Missbrauch von Stimulanzien des zentralen Nervensystems, 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 Ritalin LA-Anwendung kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleitmedikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Ritalin LA untersucht werden.

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrundeliegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Dia-

gnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Ritalin LA und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Ritalin LA-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 Ritalin LA ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

Psychiatrische Erkrankungen
Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Ritalin LA 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 Ritalin LA 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 Ritalin LA 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 Ritalin LA hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Ritalin LA 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 Ritalin LA sollten auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die diese Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Not-

wendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären. Dabei sollte bedacht werden, dass eine Dosiserhöhung oder -erniedrigung angezeigt sein kann. Eine Behandlungsunterbrechung kann erwogen werden.

Suizidalität
Patienten, bei denen während der ADHS-Behandlung Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten, sollten sofort von ihrem Arzt beurteilt werden. Es sollte eine Verschlimmerung der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Ritalin LA-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Ritalin LA-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit
Ritalin LA 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 Ritalin LA vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlimmerung dieser Symptome hin untersucht werden.**

Bipolare Störungen
Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Ritalin LA 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 Ritalin LA sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese, einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. **Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz „Psychiatrische Erkrankungen“ und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.**

Wachstum und Gewicht
Bei Langzeitanwendung von Ritalin LA 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 sollte bei Kindern während einer Ritalin LA-Therapie überwacht werden. Körpergröße, Gewicht

und Appetit sollten entsprechend dem Alter des Kindes überwacht und mindestens alle 6 Monate in einem Wachstumsdiagramm erfasst werden. Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergröße bzw. Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.

Bei 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.

Tics

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

Krampfanfälle

Ritalin LA darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Ritalin LA 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 Ritalin LA abgesetzt werden.

Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

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

Wegen des Potenzials von Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung sollte Ritalin LA bei Patienten mit bekannter Drogen- oder Alkoholabhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden.

Chronischer Missbrauch von Ritalin LA kann zu ausgeprägter Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit anormalem Verhalten in unterschiedlicher Ausprägung führen. Insbesondere bei parenteralem Missbrauch kann es zu akuten psychotischen Episoden kommen.

Bei der Entscheidung über eine ADHS-Behandlung sind das Patientenalter, das Bestehen von Risikofaktoren für Suchstörungen (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 Ritalin LA 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

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

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 sollte nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung von Ritalin LA/Ritalin Adult verwendet werden.

Drogenscreening

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

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ritalin LA bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Hämatologische Effekte

Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ritalin LA ist nicht vollständig bekannt. 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).

Priapismus

Im Zusammenhang mit methylphenidathaltigen 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.

Sonstige Bestandteile:

Diese Arzneimittel enthalten Saccharose (Sucrose): Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es ist nicht bekannt, wie Ritalin LA die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ritalin LA 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 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 Ritalin LA-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

Ritalin LA kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen

Vorsicht ist geboten, wenn mit Ritalin LA 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 Ritalin LA 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 Ritalin LA 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 Narkotika

Während einer Operation besteht das Risiko einer plötzlichen Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Wenn eine Operation geplant ist, sollte Ritalin LA nicht am Tag der Operation angewendet werden.

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

Die Langzeitsicherheit der Anwendung von Ritalin LA in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen

Bei der Anwendung von Ritalin LA zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen, einschließlich antipsychotisch wirksamen, ist Vorsicht geboten.

Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Ritalin LA 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

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3.400 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 1.000 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).

Ritalin LA 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 abgestellt oder die Ritalin LA-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 Auswirkung von Methylphenidat auf die Fertilität verfügbar. In Tierstudien konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet werden.

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

Ritalin LA verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann Ritalin LA Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie, verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere ZNS-Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Ritalin LA hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten vor diesen möglichen Effekten gewarnt werden und beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

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

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)

| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sehr selten | Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, 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* | |
| Sehr häufig | Appetitverlust** |
| Häufig | Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern* Gewichtsverminderung bei Erwachsenen* |
| Psychiatrische Erkrankungen* | |
| Sehr häufig | Schlaflosigkeit, Nervosität |
| Häufig | Abnormes Verhalten, Aggression*, Erregung*, Anorexie, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, Affektlabilität, Ruhelosigkeit**, Schlafstörungen**, Libidoabnahme***, Panikattacken***, Stress***, Bruxismus*** |
| Gelegentlich | Hypervigilanz, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ärger, Suizidgedanken, Weinerlichkeit, Halluzinationen, psychotische Erkrankungen*, Tics* oder Verschlechterung bestehender Tics des Tourette-Syndroms*, Anspannung*** |
| Selten | Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen |
| Sehr selten | Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie, repetitive Verhaltensweisen, übermäßiges Fokussieren |
| Nicht bekannt | Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenen Formulierungen. |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| Häufig | Tremor**, Somnolenz, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität |
| Gelegentlich | Sedierung, Akathisie*** |
| 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* (einschließlich Vaskulitis, Hirnblutungen, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss und zerebrovaskuläre Ereignisse), Grand-mal-Anfälle*, Migräne, Dysphemie |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Diplopie, verschwommenes Sehen |
| Selten | Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen |
| Herzkrankungen | |
| Häufig | Tachykardie**, Palpitationen, Arrhythmien |
| Gelegentlich | Brustschmerzen |
| Selten | Angina pectoris |
| Sehr selten | Herzstillstand, Myokardinfarkt |
| Nicht bekannt | Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen |
| Gefäßerkrankungen* | |
| Häufig | Hypertonie, periphere Kälte** |
| Sehr selten | Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud-Syndrom |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Übelkeit**, Mundtrockenheit** |
| Häufig | Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Erbrechen, Dyspepsie***, Zahnschmerzen***, Diarrhö (diese Erscheinungen treten normalerweise zu Behandlungsbeginn auf und können sich durch begleitende Nahrungsaufnahme lindern lassen) |
| Gelegentlich | Obstipation |
| Erkrankungen der Leber und Galle | |
| Gelegentlich | Erhöhte Leberenzymwerte |
| Sehr selten | Anormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Hyperhidrose**, 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 Knochenkrankungen | |
| Häufig | Arthralgien |
| Gelegentlich | Myalgie, Muskelzuckungen, Muskelverspannungen*** |
| Sehr selten | Muskelkrämpfe |
| Nicht bekannt | Trismus*** |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Gelegentlich | Hämaturie |
| Nicht bekannt | Inkontinenz |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse | |
| Selten | Gynäkomastie |
| Nicht bekannt | Erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Häufig | Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe** |
| Nicht bekannt | Epistaxis |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Häufig | Nasopharyngitis |
| Gelegentlich | Gastroenteritis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*, Gefühl der inneren Unruhe***, Müdigkeit**, Durst*** |
| Gelegentlich | Brustschmerzen |
| Sehr selten | Plötzlicher Herztod* |
| Nicht bekannt | Brustbeschwerden, Hyperpyrexie |

Fortsetzung auf Seite 8

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzungsfähige 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-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 Ritalin LA ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulanzien und Nootropika, zentral wirkende Sympathomimetika

ATC-Code: N06B A04

Fortsetzung Tabelle

| Untersuchungen | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Häufig | Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (üblicherweise eine Erhöhung)*, Gewichtsverlust* |
| Gelegentlich | Herzgeräusche*, erhöhte Leberenzyme |
| Sehr selten | Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, reduzierte Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl pathologisch |

- * Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.
- ** Nebenwirkungen in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, die mit einer höheren Frequenz als bei Kindern und Jugendlichen auftraten.
- *** Auf der Grundlage der in ADHS-Studien bei Erwachsenen berechneten Häufigkeit (es wurden keine Fälle in pädiatrischen Studien berichtet).

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- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Neuronen zurückzuführen ist und dadurch diese Neurotransmitter im extraneuronalen Raum erhöht sind. 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 unter anderem in einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft, psychophysischer Aktivität sowie in Unterdrückung von Müdigkeit und körperlicher Abgeschlagenheit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verknüpfung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Ap-

petit 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 Kurz- und Langzeithauptstudie, bestehend aus drei Phasen (Abschnitt 1 = 9 Wochen Kurzzeitbehandlung, 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 mit 725 erwachsenen Patienten (395 Männer und 330 Frauen) mit diagnostiziertem ADHS gemäß der DSM-IV ADHS Kriterien. Die Studie war angelegt, um Folgendes zu zeigen:

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

Eine klinische Wirksamkeit mit allen drei 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 zugunsten von Ritalin LA im Vergleich zu Placebo bei allen Bewertungen in Abschnitt 1.

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 auf Seite 9). Sobald die Ritalin LA-Dosis in Abschnitt 2 an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst wurde, waren bei circa 79% der Patienten

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

- * LOCF – Last Observation Carried Forward – letzter Besuch für jeden Patienten mit Daten aus der 6-wöchigen Phase mit fester Dosierung im Abschnitt 1.
- ** LS Mittelwert – Least Square Mittelwertverbesserung aus der Analyse des Kovarianz-Modells (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Zentrum als Faktoren und Baseline DSM-IV ADHS RS Gesamtpunktzahl und SDS-Gesamtpunktzahl als Variablen.
- *** Signifikanzniveau = das endgültige zweiseitige Signifikanzniveau (alpha) für die Prüfung nach dem verlängerten Gatekeeping-Verfahren.
- **** p-Wert bezieht sich auf Vergleich gegen Placebo.

Tabelle 3 Prozentualer Anteil der Therapieversager 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 (%) | Placebo 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 Ritalin LA-Gruppe und Placebo durch Anwendung des logistischen Regressionsmodells.

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

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.

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, die die Ritalin LA-Behandlung fortsetzten.

Während der Kurzzeitbehandlung hatten Männer und Frauen eine statistische Verbesserung des DSM-IV ADHS RS im Vergleich zu Placebo in allen Ritalin LA-Dosierungsgruppen. 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 Gewichtsverringerung von $\geq 7\%$ bei 13,8% der Patienten auf (im 6-monatigen Erhaltungszeitraum) im Vergleich zur Baseline. Schlaflosigkeit/Initiale Schlaflosigkeit/Schlafstörungen nahmen bei Langzeitbehandlung > 12 Monate. 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

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

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

Nahrungseinfluss

Ritalin LA Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Nach Verabreichung von Ritalin LA entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelsmus 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 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu schlucken, kann der Inhalt der Kapsel auf breiige Nahrung (z. B. Apfelsmus) gestreut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

Biotransformation

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

Die therapeutische Aktivität scheint hauptsächlich auf Methylphenidat beschränkt zu sein.

Elimination

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

Es gibt anscheinend keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit Hyperkinetischen Störungen/ADHS (im Alter von 6–13 Jahren) und gesunden erwachsenen Probanden. Die Eliminationsdaten von Patienten mit einer normalen Nierenfunktion lassen vermuten, dass die renale Eliminierung von nicht verstoffwechseltem Methylphenidat durch eine gestörte Nierenfunktion kaum beeinflusst wird. Die renale Ausscheidung des Hauptmetaboliten Ritalinsäure kann möglicherweise beeinflusst werden.

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

Schwangerschaft – Embryonale/Fetale Entwicklung

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1), Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat, Zucker-Stärke-Pellets; zusätzlich in Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb), Eisen(II,III)-oxid (E 172, schwarz), Eisen(III)-oxid (E 172, rot); zusätzlich in Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb).
Drucktinte: Schellack, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172, rot), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172, gelb).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Runde HDPE-Flaschen mit 28, 29, 30, 56, 58 sowie 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit kindersicherem PP-Verschluss.

Packungsgrößen

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

- Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 29 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 (2 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 (2 \times 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 60 (2 \times 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Klinikpackung mit 1000 (10 \times 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

- Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 29 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 (2 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 (2 \times 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 60 (2 \times 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 84 (3 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Klinikpackung mit 1000 (10 \times 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

- Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 29 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 56 (2 \times 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 58 (2 \times 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 60 (2 \times 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Klinikpackung mit 1000 (10 \times 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

- Packung mit 28 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
- Packung mit 29 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 56 (2 × 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 58 (2 × 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Klinikpackung mit 1000 (10 × 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Es werden möglicherweise nicht alle Stärken und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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
 Telefon: 062 52/95 70 00
 Fax: 062 52/95 88 44
 E-Mail: kontakt@infectopharm.com
 Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 77239.00.00

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67249.00.00

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67250.00.00

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 67251.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Ritalin LA 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 28. Januar 2010
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16. November 2016

Ritalin LA 20 mg, – 30 mg, – 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 31. August 2007
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt