INFECTOPHARM Ritalin® 10 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ritalin® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält 38 mg Lactose pro Tablette.
Enthält 48 mg Weizenstärke pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde Tabletten mit einer Kerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.
In die Tabletten sind die Zeichen „CG“ auf der einen und „A/B“ auf der anderen Seite eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)
Ritalin ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder der aktuellen 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 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 sollte immer in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation und den Verschreibungs-/Diagnose-Leitlinien erfolgen.

Narkolepsie
Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.
Die Symptome der Narkolepsie umfassen Tagesmüdigkeit, nicht angebrachte Schlafepisoden und plötzlichen Verlust des Muskeltonus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfahrenen Arztes 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 Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome und Familienanamnese von plötzlichen Herzerkrankungen/unerwartetem Tod und eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

Laufende Überwachung
Das Wachstum, 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 mindestens alle 6 Monate anhand eines Wachstumsdiagramms festgehalten werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Störungen sind bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch zu erfassen.

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

Dosistitration
Zu Beginn der Behandlung mit Ritalin ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigst möglichen Dosis beginnen. Die Wirkung tritt bei ausreichend hoher Dosis innerhalb einer Stunde nach der Einnahme ein.

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

Bei der Behandlung der Narkolepsie ist es wichtig, einen gleichen Tag-Nacht-Rhythmus mit festen Zeiten einzuhalten. Die Medikation sollte diesem Rhythmus angepasst werden.

Behandlung der Hyperkinetischen Störung/ADHS bzw. der Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen (6 Jahre und älter)
Die Behandlung sollte mit 5 mg ein- bis zweimal pro Tag (z. B. morgens und mittags) begonnen werden. Anschließend kann die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 5 – 10 mg gesteigert werden. Eine maximale Tagesdosis von 60 mg sollte nicht überschritten werden. Die Gesamttagesdosis sollte auf mehrere Einzelgaben (üblicherweise 2 – 3) verteilt werden.

Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie
Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 20 – 30 mg. Die Tagesdosis sollte auf 2 – 3 Einzelgaben aufgeteilt werden. Manche Patienten benötigen Tagesdosen von 40 – 60 mg, während andere schon auf Dosen von 10 – 15 mg pro Tag ansprechen. Dosen bis 80 mg pro Tag können notwendig werden. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit ist der Wechsel auf ein anderes Medikament zu erwägen.

Die Tabletten sollten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Einnahme sollte zu oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Einnahme zu den Mahlzeiten mit verstärkten anorektischen Effekten einhergehen kann. Falls starke anorektische Effekte auftreten, wird die Gabe eine Stunde nach den Mahlzeiten empfohlen.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Ritalin wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Ritalin sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Ritalin über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden 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 mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (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

Mai 2023 2280200111F05

der Symptome oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden.

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

Kinder unter 6 Jahren
Ritalin darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin 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.

Hinweise
Generell sollte die letzte Dosis nicht später als 4 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen werden, um Einschlafstörungen zu vermeiden. Wenn die Wirkung von Ritalin abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis am Abend (5 mg) kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. Der Vorteil einer kleinen Dosis am Abend sollte gegenüber Einschlafstörungen abgewogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher 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 zum Beispiel zerebrale Aneurysmen, Gefäßanomalien einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Ritalin 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.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Ritalin wurde nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Ritalin 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 beinhalten (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontanität, Rückzug und übermäßige Perseveration.
Der Arzt, der Ritalin über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden 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 mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei älteren Patienten
Ritalin sollte nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin in dieser Altersgruppe wurden nicht nachgewiesen.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren
Ritalin sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ritalin 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 Herzuntersuchungen durch einen Spezialisten erhalten. Patienten, bei denen unter der Therapie mit Ritalin Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend eine kardiale Untersuchung durch einen Spezialisten erhalten.

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. 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 kontraindiziert ist.

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 ist kontraindiziert bei bestimmten vorbestehenden Herz-Kreislauferkrankungen, **wenn nicht der Rat eines Kinderkardiologen 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 Kindern oder Jugendlichen 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, 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-Anwendung kontraindiziert ist. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (wie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, Begleit-

medikation, die den Blutdruck erhöht) sollten bei jedem Termin auf neurologische Anzeichen und Symptome nach Behandlungsbeginn mit Ritalin untersucht werden.

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Ritalin und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Ritalin-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 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 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 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 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 Kindern und Jugendlichen ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Ritalin hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Ritalin 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 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 Notwendigkeit 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 zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Ritalin-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Ritalin-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

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

Wachstum
Bei Langzeitanwendung von Ritalin bei Kindern wurde über mäßig verringerte Gewichtszunahme und Wachstumsverzögerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Das Wachstum sollte während einer Ritalin-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.

Tics
Ritalin 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 Kinder sollten vor der Anwendung von Ritalin klinisch auf Tics oder Tourette-Syndrom untersucht werden. Auch während der Behandlung mit Ritalin 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 darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Ritalin 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 abgesetzt werden.

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

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

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

Bei der Entscheidung über eine ADHS-Behandlung sind das Patientenalter, das Bestehen von Risikofaktoren für Suchtstörungen (wie z. B. gleichzeitige oppositionelle oder Verhaltens- und bipolare Störungen), früherer oder bestehender Missbrauch zu berücksichtigen. Vorsicht ist geboten bei

emotional instabilen Patienten, wie z. B. früheren Drogen- oder Alkoholabhängigen, da diese Patienten die Dosis eigenständig erhöhen könnten.

Bei einigen Patienten mit einem hohen Missbrauchsrisiko sind möglicherweise Ritalin 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 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 methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt wird.

Drogenscreening
Dieses methylphenidathaltige Arzneimittel kann 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 bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz vor.

Hämatologische Effekte
Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ritalin 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
Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält nur sehr geringe Mengen Gluten (aus Weizenstärke). Es gilt als verträglich für Patienten, die an Zöliakie leiden.

Eine Tablette enthält nicht mehr als 4,8 Mikrogramm Gluten. Patienten mit Weizenallergie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Es ist nicht bekannt, wie Ritalin die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ritalin 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. bei Cumarin die Koagulationszeiten).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Anwendung mit Mitteln, die den Blutdruck erhöhen
Vorsicht ist geboten, wenn mit Ritalin 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 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 verstärken. Daher ist es während des Behandlungszeitraums für die Patienten angebracht, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

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

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

Anwendung mit dopaminergen Wirkstoffen
Bei der Anwendung von Ritalin zusammen mit dopaminergen Wirkstoffen, einschließlich antipsychotisch wirksamen, ist Vorsicht geboten.
Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Ritalin 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 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 Ritalin-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 verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann Ritalin Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie, verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere ZNS-Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Ritalin 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.

Narkolepsie-Patienten sind unbehandelt unfähig zum Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen. Unter der Behandlung mit Ritalin kann das Führen von Kraftfahrzeugen unter Umständen bedingt möglich sein, wenn bei auftretender Müdigkeit eine sofortige Unterbrechung der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr gesichert ist und Verkehrssituationen mit hohen Aufmerksamkeitsanforderungen gemieden werden können.

4.8 Nebenwirkungen

In der nebenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien und als spontane Berichte nach der Zulassung sowohl im Zusammenhang mit Ritalin als auch mit anderen methylphenidathydrochloridhaltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Ritalin und anderen methylphenidathaltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet. Die Tabelle basiert auf Daten von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

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)

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.

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*
*Psychiatrische Erkrankungen**	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig	Abnormes Verhalten, Aggression*, Affektlabilität, Erregung*, Anorexie, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, 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*, Verwirrtheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Konzentrationsmangel und Geräuschempfindlichkeit (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), 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
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen
Selten	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Herzerkrankungen	
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

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Leber und Galle	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten	Anormale Leberfunktion einschließlich hepatischem Koma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Schwitzen (bei Erwachsenen mit Narkolepsie)
Häufig	Hyperhidrose**, Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen
Selten	Fleckiger Ausschlag, Erythem
Sehr selten	Entzündungen der Mundschleimhaut (bei Erwachsenen mit Narkolepsie), Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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
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).

4.9 Überdosierung

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 ist nicht nachgewiesen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Psychostimulanzien und Nootropika, zentral wirkende Sympathomimetika
ATC-Code: N06B A04

Wirkmechanismus
Der in Ritalin enthaltene Wirkstoff Methylphenidat ist ein Psychostimulans mit ausgeprägteren Effekten auf zentrale als auf motorische Aktivitäten. Chemisch gesehen stellt er einen basischen Ester der Phenylessigsäure 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 Stereotypien 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 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 Abgeschlagen-

heit. Insbesondere bei missbräuchlicher Anwendung kann dies zu einer Verkennung der Grenzen des Leistungsvermögens bis hin zum Zusammenbruch physiologischer Funktionssysteme, bei Überdosierung zum Tode führen. Methylphenidat kann den Appetit vermindern und bei hoher Dosierung zu Körpertemperaturanstieg führen. Ebenfalls bei hoher Dosierung bzw. nach längerem Gebrauch können Verhaltensstereotypien ausgelöst werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption
Methylphenidat wird rasch und fast vollständig resorbiert. Durch den ausgeprägten „First-pass"-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 22 ± 8 % für das D-Enantiomer und 5 ± 3 % für das L-Enantiomer. Die Einnahme mit Nahrungsmitteln hat keinen relevanten Einfluss auf die Resorptionsrate. Maximale Plasmakonzentrationen von ca. 40 nmol/l (11 ng/ml) werden im Durchschnitt nach 1–2 Stunden erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen wiesen beträchtliche interindividuelle Unterschiede auf. Die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) sind proportional zur Dosis.

Es bestehen beträchtliche inter- und intraindividuelle Variationen der Plasmakonzentration, die jedoch ohne prädiktiven Aussagewert für die therapeutische Wirksamkeit sind. Die relativ kurze Halbwertszeit korreliert gut mit der Wirkdauer von 1 bis 4 Stunden.

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 ± 1,11 l/kg für D-MPH und 1,80 ± 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 ± 0,12 l/h/kg für D-MPH und 0,73 ± 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 (6–13 Jahre) 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

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

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

Schwangerschaft – Embryonale/Fetale Entwicklung
Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten 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

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Talkum, Tricalciumphosphat (Ph.Eur.), Weizenstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packungsgrößen
Blisterpackungen mit 20, 30, 50 und 60 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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. ZULASSUNGSNUMMER

6094573.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Januar 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt