

## 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 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**1 Kapsel enthält:**

20 mg Methylphenidathydrochlorid  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Enthält 113 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 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Ritalin LA 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**1 Kapsel enthält:**

40 mg Methylphenidathydrochlorid  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Enthält 226 mg Saccharose pro Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Ritalin LA 10 mg ist eine Hartgelatinekapsel der Größe 2 mit einem hellbraunen, undurchsichtigen Oberteil und einem weißen, undurchsichtigen Unterteil, die mit „NVR“ auf dem Oberteil und „R10“ auf dem Unterteil bedruckt ist und weiße bis cremefarbene, nahezu kugelförmige Kugelchen enthält.

Ritalin LA 20 mg ist eine weiße, undurchsichtige Hartgelatinekapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck „NVR“ auf dem Oberteil und „R20“ auf dem Unterteil, die weiße bis cremefarbene, nahezu kugelförmige Kugelchen enthält.

Ritalin LA 30 mg ist eine gelbe, undurchsichtige Hartgelatinekapsel der Größe 2 mit dem Aufdruck „NVR“ auf dem Oberteil und „R30“ auf dem Unterteil, die weiße bis cremefarbene, nahezu kugelförmige Kugelchen enthält.

Ritalin LA 40 mg ist eine hellbraune, undurchsichtige Hartgelatinekapsel der Größe 1 mit dem Aufdruck „NVR“ auf dem Oberteil und „R40“ auf dem Unterteil, die weiße bis cremefarbene, nahezu kugelförmige Kugelchen enthält.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

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

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

#### Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Kindern und Jugendlichen

Die Diagnose 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 anomales EEG. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.

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

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

#### Besondere diagnostische Überlegungen zu ADHS bei Erwachsenen

Die Diagnose sollte anhand der aktuellen DSM-Kriterien oder der aktuellen Richtlinie in ICD gestellt werden und auf einer voll-

ständigen 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 durch Patientenakten (z.B. medizinische Unterlagen, Schulakten) oder wenn nicht verfügbar, anhand geeigneter und strukturierter Instrumente/Interviews (z.B. WURS-Skala, Fragebögen für Familie und Freunde) festgestellt werden.

Die Diagnose darf sich nicht ausschließlich auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen. Die Entscheidung zur Anwendung eines Stimulans bei Erwachsenen muss auf Basis einer sehr sorgfältigen Einschätzung 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

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

#### Formulierung

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

#### Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verschreibung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Wenn es die nationale Praxis erfordert, sollten Erwachsene, die erstmalig Methylphenidat erhalten, vor Behandlungsbeginn kardiologischen Rat einholen, um zu prüfen, ob Kontraindikationen zu berücksichtigen sind.

Eine umfassende Anamnese sollte

- Begleitmedikationen,
- frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome,

# Ritalin® LA

- Familienanamnese von plötzlichem Herz-tod/unerklärlichem Tod oder psychiatri-schen Erkrankungen,
- bei Kindern eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Be-handlung in einem Wachstumsdiagramm,
- bei Erwachsenen eine exakte Erfassung des Körbergewichts (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

## Laufende Überwachung

Das Wachstum (bei Kindern), das Kör-  
gewicht, 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 an-hand eines Wachstumsdiagramms fest-gehalten werden.
- Das Gewicht bei Erwachsenen sollte regel-mäßig dokumentiert werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Ver-schlechterung bereits bestehender psy-chiatrischer Störungen sind bei jeder Do-sisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jedem Besuch zu er-fassen.

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

## Dosistiration

### Allgemeine Aspekte

Zu Beginn der Behandlung mit Methylphe-nidat ist eine sorgfältige Dosistiration er-forderlich. Die Dosistiration sollte mit der niedrigsten Dosis beginnen, die für den einzelnen Patienten als angemessen er-achtet wird, und in wöchentlichen Abständen in kleinen Stufen bis zum Erreichen einer verträglichen und genügend wirksamen Dosis gesteigert werden (Details siehe unten in den jeweiligen Unterabschnitten für *Kinder und Jugendliche* und *Erwachsene*).

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

Die Einnahme von Ritalin LA sollte nicht zu spät erfolgen, um Schlafstörungen zu ver-meiden.

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

Von diesem Arzneimittel und anderen Medi-kamenten, die Methylphenidat enthalten, stehen mehrere Stärken zur Verfügung.

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

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

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

Die tägliche Maximaldosis von Methylpheni-dat bei Kindern und Jugendlichen ist 60 mg.

Wenn die Wirkung von Ritalin LA am späten Nachmittag oder abends zu früh nachlässt, können Verhaltensstörungen und/oder Schlafstörungen wieder auftreten. Eine kleine zusätzliche Dosis einer sofort freisetzen-den (kurz wirksamen) Methylphenidat-Tablette (5 mg) am Abend kann dann helfen, dieses Problem zu beseitigen. Der Vorteil einer kleinen Dosis einer sofort freisetzen-den Methylphenidat-Formulierung am Abend sollte gegenüber Einschlafstörungen abge-wogen werden.

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

Wenn die zusätzliche Gabe einer sofort freisetzen-den Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, sollte die Behand-lung mit Ritalin LA nicht fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass dieselbe zusätzliche Gabe auch während einer kon-ventionellen Therapie mit äquivalenten Dosen der sofort freisetzen-den Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/ am Mittag erforderlich war.

## Erwachsene

Ritalin LA ist einmal täglich in der Regel morgens einzunehmen. Der Zeitpunkt der Einnahme kann an den Bedarf des Patienten angepasst werden.

Die Tageshöchstdosis bei Erwachsenen 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 Er-messen des Arztes auch mit einer Anfangs-dosis von täglich 10 mg begonnen werden (z.B. bei Patienten, die leichter als 70 kg sind). Bei Erwachsenen kann die Dosierung von Ritalin LA in wöchentlichen Intervallen von maximal 20 mg schrittweise angepasst

werden. Für kleinere Aufdosierungsschritte steht Ritalin LA 10 mg zur Verfügung.

## Erwachsene Patienten, die seit ihrer Kindheit mit Ritalin behandelt werden:

Die Behandlung kann mit der gleichen Tages-dosierung fortgeführt werden. Wenn der Patient vorher mit einer sofort freisetzen-den Formulierung behandelt wurde, sollte eine Umstellung auf eine entsprechende emp-fahlene Dosis Ritalin LA erfolgen (siehe unten „Umstellung von Patienten auf Ritalin LA“).

## Art der Anwendung

Ritalin LA Kapseln können zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie können im Ganzen geschluckt oder al-ternativ durch Verteilen des Inhalts auf einer kleinen Menge Nahrung verabreicht werden.

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

## Darreichung durch Verteilung des Kapsel-inhalts auf der Nahrung

Zur erleichterten Einnahme können die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffrei-setzung vorsichtig geöffnet und die Kugelchen über breiige Speisen (z.B. Apfelmus) verteilt werden. Die Speisen sollten nicht warm sein, da dadurch die Wirkstofffrei-setzung beein-trächtigt werden könnte. Die Mischung aus Medikament und Nahrung sollte sofort voll-ständig verzehrt werden. Sie darf nicht für weitere Anwendungen aufbewahrt werden. Die verteilten Kugelchen (z.B. auf dem Apfel-mus) dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden.

## Essen, Trinken und Alkoholkonsum

Ritalin LA Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Ein-nahme von Methylphenidat mit Nahrung kann helfen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen zu verhindern.

Die Patienten sollten während der Behand-lung auf Alkohol verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

## Vergessene Dosen

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

## Umstellung von Patienten auf Ritalin LA

Die Verabreichung von Ritalin LA als Ein-maldosis führt zu einer vergleichbaren Ge-samtexposition (AUC) an Methylphenidat wie die Verabreichung der gleichen Gesamtdosis von sofort freisetzendem Ritalin in 2 Tages-dosen (morgens und mittags).

Die empfohlene Dosis Ritalin LA sollte der Gesamttagessdosis der sofort freisetzen-den Formulierung entsprechen und die Gesamt-dosis von 60 mg bei Kindern/Jugendlichen und 80 mg bei Erwachsenen nicht über-schreiten.

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

# INFECTOPHARM

Tabelle 1

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

Bei anderen Methylphenidat-Dosierungsschemata sollte zur Auswahl der Anfangsdosis eine klinische Beurteilung zugrunde gelegt 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 Methylphenidat 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 Methylphenidat über längere Zeit (über mehr als 12 Monate) bei Patienten mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Patienten zu beurteilen (bei Kindern und Jugendlichen vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

#### Dosisreduktion und Unterbrechung der Medikation

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

#### Besondere Bevölkerungsgruppen

##### Erwachsene

Nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung von Ritalin LA 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.

##### Ältere Patienten (ab 60 Jahren)

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

##### Kinder unter 6 Jahren

Methylphenidat sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit

und Wirksamkeit wurden in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.

#### Leberfunktionsstörungen

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

#### Nierenfunktionsstörungen

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidgefährdung, 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 Methylphenidat ist nicht bei allen Patienten mit ADHS indiziert und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Dauer der Symptome (bei Kindern in Bezug auf das Alter) vorausgehen.

#### Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate)

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 volkale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Agitiertheit, Angst, Depression, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontanität, Rückzug und übermäßige Perseveration (siehe auch Abschnitt 4.2).

#### 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, bei denen unter der Therapie mit Methylphenidat Symptome wie Palpitationen, Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope, Dyspnoe oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, 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 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 angeraten bei der Behandlung von Patienten, deren Gesundheitszustand durch Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden könnte.** Siehe Abschnitt 4.3 für Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mit Methylphenidat kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 5.1 unter „Klinische Studien bei Erwachsenen“.

**Der Herz-Kreislaufstatus sollte sorgfältig überwacht werden. Bei jeder Dosisanpassung und bei klinischem Bedarf und dann mindestens alle 6 Monate muss der**

# Ritalin® LA

# INFECTOPHARM

## Blutdruck und die Herzfrequenz in grafischer Darstellung dokumentiert werden.

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

Plötzlicher Tod und vorbestehende kardiale Strukturauffälligkeiten oder andere schwere Herzerkrankungen

Bei Kindern, einige mit strukturellen Herz-anomalien oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulanzen des Zentralnervensystems in normalen Dosierungen über plötzliche Todesfälle berichtet. Obwohl einige schwerwiegende Herzprobleme alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, werden Stimulanzen nicht empfohlen bei Patienten mit bekannten strukturellen Herz-anomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzproblemen, die sie einer erhöhten Gefährdung für die sympathometischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnten (siehe Abschnitt 4.3).

## Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse

Der Missbrauch von Stimulanzen des zentralen Nervensystems, einschließlich Ritalin LA, kann mit plötzlichem Tod und anderen schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen assoziiert sein.

## Zerebrovaskuläre Störungen

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

Zerebrale Vaskulitis scheint eine sehr seltene idiosynkratische Reaktion auf eine Methylphenidat-Einnahme zu sein. Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit höherem Risiko identifiziert werden können. Das initiale Auftreten von Symptomen kann der erste Hinweis auf eine zugrundeliegende klinische Erkrankung sein. Eine frühe Diagnose aufgrund starker Hinweise kann das umgehende Absetzen von Methylphenidat und eine frühzeitige Behandlung ermöglichen. Die Diagnose sollte daher bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter einer Methylphenidat-Behandlung neue neurologische Symptome entwickelt, die einer zerebralen Ischämie entsprechen. Zu diesen Symptomen können schwere Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Lähmungen und Beeinträchtigungen von Koordination, Sehen, Sprechen, Sprache oder Gedächtnis zählen.

Die Behandlung mit Methylphenidat ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese.

## Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verschreibung von Stimulanzen berücksichtigt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Methylphenidat sollte der Patient auf bestehende psychiatrische Erkrankungen untersucht werden, und eine Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sollte erhoben werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlummerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn nicht der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten überwiegt.

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

## Verschlummerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome

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

## Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

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

## Aggressives oder feindseliges Verhalten

Das Auftreten oder die Verschlummerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzen hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat sollten auf das Auftreten oder die Verschlummerung 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 ebenfalls 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 Verschlummerung der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Methylphenidat-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine entsprechende Behandlung

der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung kann notwendig sein und eine Beendigung der Methylphenidat-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

## Tics

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

## Angst- und Spannungszustände oder Agitiertheit

Methylphenidat wird mit der Verschlummerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bewertung von Angst- und Spannungszuständen oder Agitiertheit sollte der Anwendung von Methylphenidat vorausgehen und die Patienten sollten **regelmäßig während der Behandlung, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate oder bei jeder Untersuchung auf das Auftreten oder die Verschlummerung dieser Symptome hin untersucht werden.**

## Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Methylphenidat zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten (einschließlich unbehandelter Bipolar-I-Störung oder anderer Formen der bipolaren Störung; siehe Abschnitt 4.3), da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer beschleunigten Entwicklung eines gemischten/manischen Schubs besteht. Vor Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für bipolare Störungen besteht. Solche Untersuchungen sollten eine detaillierte psychiatrische Anamnese, einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen, umfassen. **Die gründliche laufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe obigen Absatz „Psychiatrische Erkrankungen“ und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.**

## Priapismus

Im Zusammenhang mit Methylphenidat, vor allem in Verbindung mit einer Veränderung des Behandlungsregimes von Methylphenidat, wurde über andauernde und schmerzhafte Erektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die abnormal verlängerte oder häufige und schmerzhafte Erektionen

erleiden, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

#### Wachstum und Gewicht

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

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

#### **Das Wachstum sollte bei Kindern und Jugendlichen während einer Methylphenidat-Therapie überwacht werden: Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten entsprechend dem Alter des Kindes und des Jugendlichen 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 abbrechen.

Bei der Behandlung von Erwachsenen mit Ritalin LA wurde über eine Gewichtsabnahme berichtet. Patienten, bei denen unter der Behandlung eine auffällige Gewichtsabnahme festgestellt wird, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen. Bei Erwachsenen sollte das Gewicht regelmäßig überwacht werden.

#### Krampfanfälle

Methylphenidat darf nur mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie angewendet werden. Methylphenidat kann die Krampfschwelle senken, sowohl bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese als auch bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und in seltenen Fällen auch bei Patienten, die weder Krampfanfälle noch EEG-Auffälligkeiten in der Anamnese haben (siehe Abschnitt 4.8). Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Methylphenidat abgesetzt werden.

#### Erhöhter Augeninnendruck und Glaukom

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

#### Hämatologische Effekte

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

#### Müdigkeit

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

#### Nieren- oder Leberinsuffizienz

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

#### Fehlgebrauch, Missbrauch und Zweckentfremdung

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

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

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

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

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

#### Absetzen der Behandlung

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

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

#### Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform

Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden, welche Methylphenidat-haltige Darreichungsform ausgewählt wird.

Zur Behandlung von ADHS bei Erwachsenen sollte nur die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung von Ritalin LA/Ritalin Adult verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Drogenscreening

Dieses Methylphenidat-haltige Arzneimittel kann zu einem falsch positiven Laborwert

für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

#### Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält 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 Methylphenidat die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln beeinflussen kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Methylphenidat mit anderen Arzneimitteln, besonders bei solchen mit enger therapeutischer Breite, angewendet wird.

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

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

##### 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 Methylphenidat behandelte Patienten mit einem anderen Wirkstoff behandelt werden sollen, der ebenfalls den Blutdruck erhöhen kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer möglichen hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 14 Tagen) mit MAO-Hemmern behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Anwendung mit Alkohol

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

Im Fall von sehr hohen Alkoholkonzentrationen kann sich das kinetische Profil zu einem

# Ritalin® LA

**INFECTOPHARM**

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 Methylphenidat nicht am Tag der Operation angewendet werden.

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

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

#### Anwendung mit dopaminerigen Wirkstoffen

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 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).

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

##### Stillzeit

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

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

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

##### Fertilität

Es sind keine humanen Daten zur 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 hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Methylphenidat verbessert die Aufmerksamkeit. Dennoch kann es Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie, verschwommenes Sehen, Halluzinationen und andere Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

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 Methylphenidathydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Ritalin LA und anderen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet. Die Tabelle 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) |

Siehe Tabelle

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### 4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der verzögert freisetzende Anteil der Methylphenidat-Formulierung berücksichtigt werden.

| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>       |  |
|--|--|
| Häufig   | Nasopharyngitis  |
| Gelegentlich   | Gastroenteritis***   |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*</i> |  |
| Sehr selten  | Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura  |
| Nicht bekannt  | Pancytopenie   |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                 |  |
| Gelegentlich   | Überempfindlichkeitsreaktionen wie angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrentzwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash und Hautausschläge |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*</i>        |  |
| Sehr häufig  | Appetitverlust**   |
| Häufig   | Anorexie, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*<br>Gewichtsverminderung bei Erwachsenen*   |

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

010445-67061-101

Fortsetzung der Tabelle

|   |   |
|---|---|
| <b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>                               |   |
| Sehr häufig   | Schlaflosigkeit, Nervosität   |
| Häufig  | Anorexie, Affektlabilität, Aggression*, Erregung*, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, anomales Verhalten, Ruhelosigkeit**, Schlafstörungen**, Libidoabnahme***, Panikattacken***, Stress***, Bruxismus***  |
| Gelegentlich  | Psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Weinerlichkeit, Tics*, Verschleterung bestehender Tics oder des Tourette-Syndroms*, Hypervigilanz, Anspannung***   |
| Selten  | Manie*, Desorientiertheit, Libidostörungen, Zwangsstörung (einschließlich Trichotillomanie und Dermatillomanie)   |
| Sehr selten   | Suizidversuch (einschließlich vollendetem Suizid)*, transiente depressive Stimmung*, abnormes Denken, Apathie   |
| Nicht bekannt   | Wahnvorstellungen*, Denkstörungen*, Verwirrheitszustand, Abhängigkeit, Logorröh. Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnell freisetzenden Formulierungen.  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |   |
| Sehr häufig   | Kopfschmerzen   |
| Häufig  | Tremor**, Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz   |
| 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  |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   |
| Gelegentlich  | Diplopie, verschwommenes Sehen, trockenes Auge****  |
| Selten  | Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen  |
| Nicht bekannt   | Erhöhter Augeninnendruck, Glaukom   |
| <b>Herzerkrankungen*</b>  |   |
| Häufig  | Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen  |
| Gelegentlich  | Brustschmerzen  |
| Selten  | Angina pectoris   |
| Sehr selten   | Herzstillstand, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod*  |
| Nicht bekannt   | Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen   |
| <b>Gefäßerkrankungen*</b>   |   |
| Häufig  | Hypertonie, periphere Kälte**   |
| Sehr selten   | Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, Raynaud-Syndrom   |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |   |
| Häufig  | Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Dyspnoe**  |
| Nicht bekannt   | Epistaxis   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |   |
| Sehr häufig   | Übelkeit**, Mundtrockenheit**   |
| Häufig  | Bauchschmerzen, Diarröh, Magenbeschwerden und Erbrechen, Dyspepsie***, Zahnschmerzen***   |
| Gelegentlich  | Obstipation   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              |   |
| Gelegentlich  | Erhöhte Leberenzymwerte   |
| Sehr selten   | Anormale Leberfunktion einschließlich Leberkoma   |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |   |
| Häufig  | Hyperhidrose**, Aloperie, Pruritus, Rash, Urtikaria   |
| Gelegentlich  | Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen   |
| Selten  | Fleckiger Ausschlag, Erythem  |
| Sehr selten   | Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem   |

## Fortsetzung der Tabelle

|   |  |
|---|--|
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>     |  |
| Häufig  | Arthralgien  |
| Gelegentlich  | Myalgie, Muskelzuckungen, Muskelverspannungen***   |
| Sehr selten   | Muskelkrämpfe  |
| Nicht bekannt   | Trismus***   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |  |
| Gelegentlich  | Hämaturie  |
| Nicht bekannt   | Inkontinenz  |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</b>            |  |
| Selten  | Gynäkomastie   |
| Nicht bekannt   | Erektile Dysfunktion, Priapismus, verstärkte Erektion und Dauererektion  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |  |
| Häufig  | Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*, Gefühl der inneren Unruhe***, Müdigkeit**, Durst***             |
| Nicht bekannt   | Brustbeschwerden, Hyperpyrexie   |
| <b>Untersuchungen</b>   |  |
| 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 Thrombozytentanzahl, Leukozytentanzahl 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).

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

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, Herzklappen, kardialer Arrhythmie, Hypertonie, Mydriasis, Trockenheit der Schleimhäute und Rhabdomyolyse führen.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosis.

Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzung und vor äußeren Stimuli geschützt werden, die die bereits vorhandene Überstimulation noch verschlimmern könnten. Wenn die Anzeichen und Symptome nicht zu schwerwiegend sind und der Patient bei Bewusstsein ist, kann der Magen durch Auslösen von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Vor Durchführung der Magenspülung müssen Agitiertheit und Anfälle ggf. unter Kontrolle gebracht und die Atemwege freigehalten werden. Andere Maßnahmen zur Entgiftung des Darms sind die Verabreichung von Aktivkohle und eines Abführmittels. Bei Auftreten einer schweren Intoxikation ist vor Einleitung der Magenspülung

eine sorgfältig titrierte Dosis eines Benzodiazepins zu geben.

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

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

Wirkmechanismus

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

traneuronalen Raum erhöht sind. Es ist ein indirektes Sympathomimetikum.

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.

Klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen

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

(kombinierter Typ, unaufmerksamer Typ) festgestellt. Die Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 2

#### Klinische Studien 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 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 3).

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.

Siehe Tabelle 3

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 4). Sobald die Ritalin LA-Dosis in Abschnitt 2 an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst wurde, waren bei circa 79 % der Patienten weiterhin die Krankheitssymptome für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten ( $p < 0,0001$  vs. Placebo) unter Kontrolle. Die Odds Ratio von 0,3 zeigte an, dass die mit Placebo behandelten Patienten ein 3-fach höheres Risiko eines Therapieversagens hatten als die mit Ritalin LA behandelten Patienten.

Siehe Tabelle 4

Patienten, die in den Abschnitt 3 eingeschlossen wurden, waren in den Abschnit-

**Tabelle 2 Von Eltern (CADS-P) und Lehrern (CADS-T) verwendete ADHS-DSM-IV-Subskalen: Abweichungen vom Ausgangswert**

|                        | Ritalin LA      |  | Placebo         |  | p-Wert   |
|------------------------|-----------------|--|-----------------|--|----------|
|                        | n               | Mittlere Veränderung <sup>1</sup> (SD <sup>2</sup> ) | n               | Mittlere Veränderung <sup>1</sup> (SD <sup>2</sup> ) |          |
| <b>CADS-T Subskala</b> |                 |  |                 |  |          |
| Gesamt                 | 62 <sup>3</sup> | 10,7 (15,7)  | 70 <sup>3</sup> | -2,8 (10,6)  | < 0,0001 |
| Unaufmerksam           | 62              | 5,3 (8,25)   | 70              | -1,5 (5,67)  | < 0,0001 |
| Hyperaktiv-impulsiv    | 62              | 5,4 (7,95)   | 70              | -1,3 (5,93)  | < 0,0001 |
| <b>CADS-P Subskala</b> |                 |  |                 |  |          |
| Gesamt                 | 63              | 6,3 (13,5)   | 70              | 0,5 (13,55)  | 0,0043   |
| Unaufmerksam           | 63              | 2,8 (7,28)   | 70              | 0,2 (6,4)  | 0,0213   |
| Hyperaktiv-impulsiv    | 63              | 3,5 (6,87)   | 70              | 0,3 (7,66)   | 0,0015   |

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

**Tabelle 3 Analyse der Verbesserung von Baseline bis zum Ende des Abschnitts 1 anhand der DSM-IV ADHS RS Gesamtpunktzahl und SDS-Gesamtpunktzahl bei Behandlung / (LOCF\*) im Abschnitt 1**

|  |                           | Ritalin LA<br>40 mg | Ritalin LA<br>60 mg | Ritalin LA<br>80 mg | Placebo |
|--|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Verbesserung der<br>DSM-IV ADHS RS<br>ab Baseline      | N                         | 160                 | 155                 | 156                 | 161     |
|  | LS Mittelwert*            | 15,45               | 14,71               | 16,36               | 9,35    |
|  | p-Wert****                | < 0,0001            | < 0,0001            | < 0,0001            |         |
|  | Signifikanz-<br>niveau    | 0,0167              | 0,0208              | 0,0313              |         |
| Verbesserung der<br>SDS-Gesamtpunktzahl<br>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            |         |
|  | Signifikanz-<br>niveau*** | 0,0167              | 0,0208              | 0,0313              |         |

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

\*\* LS Mittelwert – Least Square Mittelwertverbesserung aus der Analyse des Kovarianz-Modells (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe und Zentrum als Faktoren und Baseline DSM-IV ADHS RS 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 4 Prozentualer Anteil der Therapieversager während des Abschnitts 3**

|                       | Alle Patienten mit Ritalin LA vs.<br>Placebo         |                             |                         |                                   |
|-----------------------|--|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|                       | Alle Patienten<br>mit Ritalin LA<br>N = 352<br>n (%) | Placebo<br>N = 115<br>n (%) | Odds Ratio<br>(95 %-KI) | p-Werte*<br>(Signifikanzniveau**) |
| Therapieversagen      | 75 (21,3)  | 57 (49,6)                   | 0,3 (0,2, 0,4)          | < 0,0001 (0,0500)                 |
| Kein Therapieversagen | 277 (78,7)   | 58 (50,4)                   |                         |                                   |

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

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

# Ritalin® LA

**INFECTOPHARM**

ten 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 (die maximale Dosis ist 80 mg/Tag). Es sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das mit der geringsten Tagesdosis eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt.

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

In dieser Verlängerungsstudie wurden keine schwerwiegenden unerwarteten Ereignisse beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Ritalin LA änderte sich nicht mit der längeren Behandlungszeit von erwachsenen ADHS-Patienten. Das beobachtete Profil der unerwünschten Ereignisse der Patienten aus der Verlängerungsstudie war dem der Hauptstudie ähnlich. Allerdings nahmen die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen und die Häufigkeit einiger spezifischer Nebenwirkungen mit der Dauer der Behandlung zu (< 2 Monate im Vergleich zu > 12 Monaten).

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

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

Herzfrequenz eine Herzfrequenz > 100/min bei mindestens einer Visite.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe von Ritalin LA (Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung) an Kinder/Jugendliche 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).

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

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

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

### Nahrungseinfluss

Nach Verabreichung von Ritalin LA entweder mit einem fettreichen Frühstück oder mit Apfelmus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich zur Verabreichung im nüchternen Zustand beobachtet. Nahrung verzögert jedoch die Absorption und die  $C_{max}$ -Werte werden im Vergleich zum nüchternen Zustand etwa 1 Stunde später erreicht. Hinweise auf ein Dosis-Dumping in An- oder Abwesenheit von Nahrung liegen nicht vor.

Bei Patienten, die nicht in der Lage sind Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu schlucken, kann der Inhalt der Kapsel auf breiige Nahrung (z. B. Apfelmus) 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 gering (10–33 %). Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 13 l/kg nach oraler Verabreichung und 2,23 l/kg ( $2,65 \pm 1,11$  l/kg für D-MPH und  $1,80 \pm 0,91$  l/kg für L-MPH) nach einer einzelnen intravenösen Gabe bei gesunden Erwachsenen. Die Plasmakonzentration von Methylphenidat nimmt nach oraler Verabreichung biexponentiell ab. Methylphenidat überwindet die Blut-Hirn-Schranke leicht.

### Biotransformation

Methylphenidat wird schnell und nahezu vollständig durch die Carboxylesterase CES1A1 metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel des

entesterten Hauptmetaboliten –  $\alpha$ -Phenyl-2-Piperidin-Essigsäure (Ritalinsäure) – werden ca. 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und sind 30- bis 50-mal höher als die von der unveränderten Substanz (Methylphenidat). Die Eliminationshalbwertszeit von Ritalinsäure ist ca. zweimal so lang wie die von Methylphenidat und die systemische Clearance beträgt  $0,17$  l/h/kg. Nur geringe Mengen von hydroxylierten Metaboliten (z. B. Hydroxymethylphenidat und Hydroxyritalin-säure) sind nachweisbar. Die therapeutische Aktivität scheint hauptsächlich auf den unveränderten Wirkstoff (Methylphenidat) beschränkt zu sein. Ritalinsäure hat keine relevante pharmakologische Aktivität.

### Elimination

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

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.

### Merkmale bestimmter Patientengruppen

Einfluss des Alters: Es gibt anscheinend keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Methylphenidat zwischen Kindern mit ADHS (im Alter von 6–13 Jahren) und gesunden erwachsenen Probanden.

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Karzinogenität

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

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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

Methylphenidat wurde nicht als teratogen bei Ratten und Kaninchen 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

Kapselinhalt:

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

Kapselhülle:

Ritalin LA 10 mg und 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Gelatine, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), schwarzes Eisenoxid (E 172), rotes Eisenoxid (E 172), braune Drucktinte

Ritalin LA 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Gelatine, Titandioxid (E 171), braune Drucktinte

Ritalin LA 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Gelatine, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), braune Drucktinte

Braune Drucktinte:

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
Die Flasche fest verschlossen halten.

### 6.5 Art und Inhalt 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 x 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 (2 x 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 60 (2 x 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 98 (2 x 49) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Klinikpackung mit 1000 (10 x 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 (2 x 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 (2 x 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 60 (2 x 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 98 (2 x 49) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Klinikpackung mit 1000 (10 x 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 x 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 (2 x 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 60 (2 x 30) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 98 (2 x 49) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Klinikpackung mit 1000 (10 x 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 x 28) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 58 (2 x 29) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 60 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 98 (2 x 49) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Packung mit 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Klinikpackung mit 1000 (10 x 100) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

### 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

September 2025

## 11. VERKAUFSGABEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

