

Ritalin®/- SR/- LA

NOVARTIS PHARMA

Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe

AMZV 9.11.2001

Zusammensetzung

Wirkstoff: Methylphenidati hydrochloridum.

Hilfsstoffe

Tabletten: Excip. pro compr.

SR Retardtabletten: Excip. pro compr. obduct.

LA Kapseln: Excip. pro caps.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten (teilbar) zu 10 mg Methylphenidati hydrochloridum.

SR Retardtabletten (nicht teilbar) (Sustained Release = mit verzögerter Wirkstofffreigabe) zu 20 mg Methylphenidati hydrochloridum.

LA (Long Acting = langwirksame) Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreigabe für eine orale, 1× tägliche Verabreichung zu 20 mg, 30 mg und 40 mg Methylphenidati hydrochloridum.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Hyperkinetische Verhaltensstörungen bei Kindern

Derartige Störungen werden als psycho-organisches Syndrom oder als hyperaktives Syndrom, Konzentrationsschwäche (attention deficit disorder) oder auch als minimale Hirndysfunktion (minimal brain dysfunction) bezeichnet.

Ritalin/- SR/- LA ist indiziert als Teil eines umfassenden Therapieprogramms, zu dem typischerweise auch psychologische, erzieherische und soziale Behandlungsmassnahmen gehören, mit dem Ziel, auffälliges Verhalten von Kindern mit folgenden Charakteristika zu stabilisieren: Mässige bis starke Ablenkbarkeit, rasch nachlassende Aufmerksamkeit, Hyperaktivität (nicht immer vorhanden), emotionale Labilität und Impulsivität. Die Diagnose sollte entsprechend den DSM-IV-Kriterien oder der ICD-10-Klassifikation gestellt werden.

Spezielle diagnostische Überlegungen bei Kindern mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen

Die Ätiologie des hyperaktiven Syndroms ist nicht bekannt, und es gibt keinen diagnostischen Test. Für eine korrekte Diagnose sind medizinische, neuropsychologische, pädagogische und soziale Umstände zu beachten.

Zu den häufig beobachteten Merkmalen gehören: Rasch nachlassende Aufmerksamkeit (während eines längeren Zeitraums), Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mässige bis starke Hyperaktivität, leichte neurologische Anzeichen und ein abnormes EEG. Lernschwierigkeiten können - müssen aber nicht - vorhanden sein und in einzelnen Fällen kann eine Funktionsstörung des Zentralnervensystems nachgewiesen werden. Die Diagnose muss auf einer vollständigen Anamnese und Beurteilung des Kindes basieren und darf sich nicht allein auf das Vorhandensein von einem oder mehreren der oben genannten Merkmale stützen.

Eine medikamentöse Behandlung ist nicht bei allen Kindern mit diesem Syndrom angezeigt.

Stimulanzien sind nicht angezeigt zur Behandlung von Kindern, deren Symptome auf das Umfeld (v.a. Kindesmisshandlung) und/oder primäre psychische Störungen (inkl. Psychosen) zurückzuführen sind. Geeignete erzieherische Unterbringung ist unerlässlich und in der Regel sind psychosoziale Massnahmen erforderlich. Erweisen sich solche Massnahmen als ungenügend, muss die Entscheidung, ein Stimulans zu verschreiben, auf einer strengen Untersuchung der Schwere der Symptome des Kindes basieren.

Narkolepsie

Zu den Symptomen gehören: Schläfrigkeit während des Tages, unpassende Schlafzeiten und rasch einsetzender Verlust des willkürlichen Muskeltonus.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Die Dosierung von Ritalin/- SR/- LA soll individuell, den Bedürfnissen bzw. dem Ansprechen des einzelnen Patienten entsprechend, erfolgen.

Der Zeitpunkt der Einnahme sollte so gewählt werden, dass er mit den Perioden grössten schulischen, verhaltensmässigen und sozialen Schwierigkeiten des Patienten zusammenfällt.

Die Verabreichung von Ritalin/- SR/- LA sollte mit einer tiefen Dosis begonnen und wöchentlich erhöht werden. Tagesdosen von über 60 mg werden nicht empfohlen.

Ritalin Tabletten

Erwachsene: Die Dosierung beträgt im Durchschnitt 20-30 mg/d, verabreicht in 2-3 Einzeldosen. Bei manchen Patienten können täglich 40-60 mg erforderlich sein, während in anderen Fällen 10-15 mg/d ausreichen.

Patienten, die bei späterer Einnahme unter Einschlafstörungen leiden, sollten die letzte Dosis vor 18 Uhr einnehmen.

Kinder ab 6 Jahren: Zu Beginn 5 mg (1/2Tablette zu 10 mg) 1-2x/d (z.B. zum Frühstück und zum Mittagessen) und anschliessend in wöchentlichen Abständen Steigerung der Tagesdosis um 5-10 mg. Die Gesamttagesdosis sollte auf verschiedene Einzelgaben verteilt eingenommen werden.

Ritalin SR Retardtabletten

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren: Ritalin SR Retardtabletten haben - bei grosser pharmakokinetischer Variabilität - eine durchschnittliche Wirkungsdauer von ca. 8 h. Sie können daher bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine im Vergleich zu Ritalin Tabletten verlängerte Wirkungsdauer erwünscht ist.

Die Patienten müssen individuell eingestellt werden. Bei Umstellung von Patienten auf die SR Tablette kann die bisherige Methylphenidat-Dosis nur als grober Richtwert angesehen werden, da der Verlauf der Methylphenidat-Spiegel unter der Retardform von demjenigen unter der nicht retardierten Tablette abweicht und dies einen Einfluss auf die Wirksamkeit des Präparates haben könnte. Bei gewissen Patienten wird zur befriedigenden Einstellung eine Kombination der nicht-retardierten Ritalin Tablette mit Ritalin SR benötigt. Aufgrund der individuell unterschiedlichen Dauer der Wirkung von Ritalin SR kann eine Verabreichung von Ritalin in der Mitte des Tages gelegentlich nicht umgangen werden.

Ritalin SR Retardtabletten müssen ganz geschluckt werden, sie dürfen weder zerdrückt noch gekaut werden. Die Einnahme sollte nach dem Essen (vorzugsweise nach einem nahrhaften Frühstück) erfolgen (siehe «Pharmakokinetik»). Absorption und Wirkungsdauer von Ritalin SR können bei Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit vergrössert werden.

Ritalin LA Kapseln für eine orale, 1x tägliche Verabreichung:

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren: Ritalin LA (lang wirksame Methylphenidathydrochlorid-Kapseln) ist für die orale einmal tägliche Verabreichung am Morgen vorgesehen.

Ritalin LA, als Einzeldosis verabreicht, ermöglicht eine vergleichbare Gesamtexposition (AUC) von Methylphenidat wie die gleiche Dosis Ritalin 2x/d verabreicht.

Die empfohlene Dosis Ritalin LA für Patienten, die gegenwärtig 2x/d Ritalin oder Ritalin SR erhalten, ist unten angegeben.

Frühere Ritalindosis	Empfohlene Ritalin LA Dosis
10 mg Ritalin 2x/d oder 20 mg Ritalin SR	20 mg 1x/d
15 mg Ritalin 2x/d	30 mg 1x/d
20 mg Ritalin 2x/d oder	40 mg 1x/d

Frühere Ritalindosis	Empfohlene Ritalin LA Dosis
40 mg Ritalin SR	

Für andere Dosierungsschemen von Methylphenidat sollte die Startdosis je nach klinischer Situation gewählt werden. Die Ritalin LA-Dosis kann in wöchentlichen Intervallen in Schritten von 10 mg eingestellt werden.

Ritalin LA kann mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden. Ritalin LA kann als ganze Kapsel geschluckt werden oder der Inhalt der Kapseln kann auf etwas Nahrung gestreut werden (siehe die folgenden speziellen Anweisungen).

Ritalin LA Kapseln und/oder ihr Inhalt sollten nicht zerdrückt, gekaut oder zerteilt werden.

Verabreichung durch Streuen des Kapselinhaltes auf ein Nahrungsmittel:

Die Kapseln können sorgfältig geöffnet und die Kügelchen über wenig weiche Nahrung (z.B. Apfelmus) gestreut werden. Die Nahrung sollte nicht warm sein, da dies die Eigenschaften der modifizierten Wirkstofffreigabe dieser Formulierung beeinflussen könnte. Die Mischung aus Nahrung und Arzneimittel sollte sofort und vollständig verzehrt werden. Diese Mischung darf nicht zur späteren Einnahme stehen gelassen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Hinweis: Wenn sich die Symptome nach Dosissteigerung über 1 Monat nicht bessern, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Sollten sich die Symptome verschlechtern oder sollten unerwünschte Wirkungen auftreten, sollte die Dosierung reduziert oder - wenn nötig - das Arzneimittel abgesetzt werden.

Wenn die Wirkung des Arzneimittels am Abend zu früh nachlässt, können hyperaktives Verhalten und/oder Unfähigkeit einzuschlafen wiederkehren. Eine kleine Abenddosis an Ritalin oder eine Nachmittagsdosis an Ritalin SR kann helfen, dieses Problem zu lösen.

Ritalin/- SR/- LA sollte von Zeit zu Zeit abgesetzt werden, um den Zustand des Kindes zu überprüfen. Es ist möglich, dass die symptomatische Besserung auch dann bestehen bleibt, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder permanent abgesetzt wird. Die medikamentöse Behandlung soll und muss nicht auf unbestimmte Zeit ausgedehnt werden. Sie kann in der Regel während oder nach der Pubertät beendet werden. Dennoch können hyperkinetische Verhaltensstörungen auch im Erwachsenenalter andauern, weshalb eine Behandlung mit Ritalin/- SR/- LA über die Pubertät hinaus angezeigt sein kann.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Methylphenidat oder einem der Hilfsstoffe von Ritalin/- SR/- LA gemäss Zusammensetzung.

Angst- und Spannungszustände, Agitiertheit, Glaukom, Hyperthyreose, Herzrhythmusstörungen, schwere Angina pectoris.

Bei Patienten mit:

- motorischen Tics oder mit Geschwistern mit Tics;
- Tourette-Syndrom bzw. Veranlagung aufgrund familiärer Belastung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vorbestehende strukturelle kardiale Anomalien und kardiovaskuläre Erkrankungen: Obwohl kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden konnte, wurde bei Patienten unter Behandlung mit Methylphenidat von Fällen plötzlichen Todes berichtet. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sollte Methylphenidat mit Vorsicht eingesetzt werden.

Vorbestehende strukturelle kardiale Anomalien: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Stimulantien des zentralen Nervensystems in normalen Dosen wurden plötzliche Todesfälle bei Kindern mit strukturellen Herzanomalien gemeldet. Ein kausaler Zusammenhang mit stimulierenden Arzneimitteln konnte nicht hergeleitet werden, einige strukturelle Herzanomalien sind möglicherweise an sich ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod. Stimulierende Arzneimittel sollten im Allgemeinen nicht bei Patienten mit bekannten strukturellen Herzanomlien angewendet werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Ritalin sollte generell nicht bei Patienten mit schwerer Hypertonie angewendet werden. Ritalin erhöht die Herzfrequenz sowie den systolischen und diastolischen Blutdruck. Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, deren Grundkrankheiten durch eine Erhöhung des Blutdruckes beeinflusst werden können, z.B. vorbestehende Hypertonie, Herzinsuffizienz, kürzlicher Myokardinfarkt. Herzarrhythmien und schwere Angina pectoris sind kontraindiziert (s. Kontraindikationen). Der Blutdruck sollte bei allen Patienten, die mit Ritalin/-SR/-LA behandelt werden, vor allem aber bei Hypertonikern, in angemessenen Abständen kontrolliert werden. Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse: Ein Missbrauch von Arzneimitteln, welche das zentrale Nervensystem stimulieren, sind möglicherweise assoziiert mit plötzlichem Tod oder anderen schweren kardiovaskulären Ereignissen.

Kinder unter 6 Jahren sollten nicht mit Ritalin/-SR/-LA behandelt werden, da Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen sind.

Schwere Fälle von exogenen oder endogenen Depressionen sollten nicht mit Ritalin/-SR/-LA behandelt werden.

Klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass Ritalin/-SR/-LA die Symptome von Verhaltens- und Denkstörungen bei psychotischen Kindern verstärken kann.

Ritalin/-SR/-LA sollte nicht für die Prävention oder Behandlung normaler Ermüdungszustände verwendet werden.

Bei epileptischen Patienten ist Ritalin/-SR/-LA mit Vorsicht anzuwenden, da klinische Erfahrungen gezeigt haben, dass es bei einer kleinen Anzahl solcher Patienten zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit kommen kann. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt, sollte Ritalin/-SR/-LA abgesetzt werden.

Chronischer Missbrauch von Ritalin/-SR/-LA kann zu einer ausgeprägten Gewöhnung und psychischen Abhängigkeit mit abnormen Verhaltensweisen unterschiedlichen Ausmasses führen.

Offen psychotische Episoden können, vor allem nach missbräuchlicher parenteraler Zufuhr, auftreten. Klinische Daten weisen darauf hin, dass Kinder, welche Ritalin/-SR/-LA erhalten haben, nicht gefährdeter sind als Jugendliche oder Erwachsene, Substanzen zu missbrauchen.

Wird das Arzneimittel abgesetzt, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich, da es zu Demaskierung von Depressionen oder von Effekten chronischer Überaktivität kommen kann.

Gewisse Patienten müssen daher möglicherweise während längerer Zeit beobachtet werden.

Ritalin/-SR/-LA ist nicht in allen Fällen von hyperkinetischen Verhaltensstörungen indiziert und sollte nur nach detaillierter Anamnesestellung und Untersuchung in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, Ritalin/-SR/-LA zu verschreiben, sollte von der Beurteilung des Schweregrades der Symptome in Relation zum Alter des Kindes abhängig gemacht werden. Die Verschreibung sollte nicht allein aufgrund des Vorhandenseins einzelner oder mehrerer auffälliger Verhaltensmerkmale erfolgen. Stehen die Symptome mit akuten Stressreaktionen in Verbindung, ist Ritalin/-SR/-LA im Allgemeinen nicht indiziert.

Bei emotional labilen Patienten, wie beispielsweise solchen mit Drogenabhängigkeit oder Alkoholismus in der Anamnese, ist Vorsicht angezeigt, da sie möglicherweise aus eigener Initiative die Dosis erhöhen.

Im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Stimulanzien bei Kindern wurde übermässig reduzierte Gewichtszunahme und leichte Verzögerung des Wachstums berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Die Langzeit-Sicherheits- und -Wirksamkeitsprofile von Ritalin/-SR/-LA sind noch nicht gänzlich bekannt. Deshalb sollten Patienten unter Langzeitbehandlung sorgfältig überwacht werden.

In periodischen Abständen sollte ein komplettes Differentialblutbild und eine Thrombozytenzahlbestimmung durchgeführt werden.

Interaktionen

Ritalin/- SR/- LA kann die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin reduzieren.

Bei Patienten, welche mit pressorischen Substanzen und MAO-Hemmern behandelt werden, sollte Ritalin/- SR/- LA vorsichtig angewendet werden.

Pharmakologische Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Ritalin/- SR/- LA den Metabolismus von Coumarin-Antikoagulantien, gewissen Antikonvulsiva (z.B. Phenobarbital,

Phenytoin, Primidon), Phenylbutazon und trizyklischen Antidepressiva hemmen kann. Werden diese Arzneimittel zusammen mit Ritalin/- SR/- LA verabreicht, ist es möglicherweise erforderlich, ihre Dosierung zu reduzieren.

Alkohol kann unerwünschte zentralnervöse Effekte von Psychopharmaka, Ritalin/- SR/- LA eingeschlossen, verstärken. Es ist deshalb ratsam, während der Behandlung auf Alkohol zu verzichten.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Klinische Studien zur Anwendungssicherheit von Methylphenidat bei schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt.

Ritalin/- SR/- LA darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methylphenidat und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten; stillende Mütter sollten aus Sicherheitsgründen auf die Einnahme von Ritalin/- SR/- LA verzichten.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Ritalin/- SR/- LA kann Schläfrigkeit und Schwindel verursachen. Beim Lenken von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen oder bei anderen potentiell gefährlichen Aktivitäten ist daher Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Häufigkeitsdefinition

«Sehr häufig»: (>1/10), «häufig»: (>1/100, <1/10), «gelegentlich»: (>1/1000, <1/100), «selten»: (>1/10'000, <1/1000), «sehr selten»: (<1/10'000).

Blut und Lymphsystem

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie.

Immunsystem

Sehr selten: Hypersensibilitätsreaktionen.

Nervensystem

Sehr häufig: Nervosität und Schlaflosigkeit. Sie treten zu Beginn der Behandlung auf und können jedoch in der Regel durch Reduktion der Dosis und/oder durch Auslassen der Nachmittags- oder Abenddosis kontrolliert werden.

Häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindel, Dyskinesie.

Sehr selten: Hyperaktivität, Konvulsionen, Choreaathetose, Tics bzw. deren Verstärkung und Tourette-Syndrom, toxische Psychosen (zum Teil mit optischen und taktilen Halluzinationen), vorübergehende depressive Verstimmung, zerebrale Arteritis und/oder Okklusion.

Sehr selten wurden schlecht dokumentierte Fälle von bösartigem neuroleptischem Syndrom (malignem neuroleptischem Syndrom, MNS) gemeldet, wobei die Patienten in den meisten dieser Fälle auch noch andere Arzneimittel erhalten haben. Es ist ungewiss, welche Rolle Ritalin in diesen Fällen gespielt hat.

Augen

Selten: Akkommodationsstörungen und verschwommenes Sehen.

Herz

Häufig: Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (meist Erhöhung).

Selten: Angina pectoris.

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese treten meist zu Beginn der Behandlung auf und können durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme gelindert werden. Mundtrockenheit. Rückgang des Appetites, in der Regel jedoch vorübergehend.

Leber und Galle

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, von Erhöhung der Transaminase bis hin zu hepatischem Koma.

Haut

Häufig: Rash, Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Fieber, Haarausfall (Kopf).

Sehr selten: Thrombozytopenische Purpura, exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme.

Muskelskelettsystem

Häufig: Arthralgie.

Sehr selten: Muskelkrämpfe.

Allgemeine Störungen

Selten: Bei Langzeitanwendung bei Kindern kann es zu mässig reduzierter Gewichtszunahme und geringfügiger Wachstumshemmung kommen.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Folgende Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosierung, welche hauptsächlich auf eine Übererregung des zentralen und sympathischen Nervensystems zurückzuführen sind, können auftreten: Erbrechen, Agitiertheit, Tremor, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Konvulsionen (möglicherweise mit anschliessendem Koma), Euphorie, Konfusion, Halluzinationen, Delirium, Schweissausbrüche, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Hyperpyrexie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Mydriasis und Schleimhauttrockenheit.

Behandlung

Bei der Behandlung von Überdosen ist zu beachten, dass es ca. 4-6 h nach Verabreichung zu einer zweiten Freisetzung von Methylphenidat aus Ritalin LA (Methylphenidathydrochlorid-Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreigabe) kommt.

Das Management besteht aus unterstützenden Massnahmen sowie der symptomatischen Behandlung von lebensbedrohlichen Ereignissen (z.B. hypertensive Krise, kardiale Arrhythmien, Konvulsionen).

Unterstützende Massnahmen sollen den Patienten vor Selbstverletzung bewahren und ihn gegen äussere Reize abschirmen, welche die bereits vorhandene Übererregung verstärken könnten.

Falls der Patient bei Bewusstsein ist, kann Erbrechen ausgelöst werden, um den Mageninhalt zu entfernen gefolgt von einer Verabreichung von Aktivkohle. Bei hyperaktiven oder bewusstlosen Patienten, oder bei Patienten mit reduzierter Atmungsfunktion ist eine Magenspülung notwendig. Zur Aufrechterhaltung der Blutzirkulation und der Atmung sind intensivmedizinische Massnahmen zu ergreifen. Zur Reduktion einer allfälligen Hyperpyrexie können kühlende Massnahmen von aussen erforderlich sein.

Über die Wirksamkeit von Peritonealdialyse und extrakorporaler Hämodialyse bei Ritalin/-SR/-LA Überdosierungen liegen keine Informationen vor.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N06BA04

Wirkungsmechanismus

Methylphenidat ist ein zentralnervöses Stimulans mit ausgeprägter Wirkung auf die mentalen als auch auf die motorischen Aktivitäten. Sein Wirkungsmechanismus im Menschen ist noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass die stimulierenden Effekte auf eine kortikale Stimulation und möglicherweise auf eine Stimulation des retikulären Aktivierungssystems zurückzuführen sind. Der Mechanismus, durch welchen Methylphenidat seine mentalen und verhaltensmässigen Wirkungen bei Kindern ausübt, ist weder genau ergründet noch liegen schlüssige Beweise vor, welche aufzeigen, wie diese Effekte mit dem Zustand des Zentralnervensystems zusammenhängen. Ritalin ist ein Razemat einer 1:1 Mischung von D-methylphenidat und L-methylphenidat.

Pharmakokinetik

Absorption

Tabletten

Nach oraler Verabreichung einer Ritalin Tablette wird die Wirksubstanz (Methylphenidat-HCl) rasch und nahezu vollständig resorbiert. Aufgrund eines starken First-pass-Metabolismus beträgt die systemische Verfügbarkeit einer oralen Dosis jedoch nur 30% (11-51%). Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung erhöht die Resorptionsgeschwindigkeit, hat jedoch keinen Einfluss auf die resorbierte Menge.

Nach Verabreichung von 0,30 mg/kg werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 40 nmol/l (11 ng/ml) nach durchschnittlich 2 h erreicht. Die interindividuellen und intraindividuellen Unterschiede der maximalen Plasmakonzentrationen sind gross. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) und die maximale Plasma-konzentration (C_{max}) sind proportional zur verabreichten Dosis.

Es besteht keine Korrelation zwischen der maximalen Plasmakonzentration und der pharmakologischen Wirkung.

SR Retardtabletten

In nüchternem Zustand erfolgt die Absorption im Vergleich zur konventionellen Tablette um 37% langsamer, was zu einer geringeren Fluktuation der Plasmakonzentration führt. C_{max} ist um 40% geringer und wird später (nach 3 h) erreicht, die AUC ist jedoch gleich.

Nach einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt sind sowohl AUC als auch C_{max} signifikant erhöht (25 bzw. 27%), die Absorptionsrate (C_{max}/AUC) bleibt jedoch konstant. Zudem wird die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) leicht verkürzt (mittlere t_{max} : 2,5 h).

LA Kapseln

Nach oraler Verabreichung von Ritalin LA (Methylphenidathydrochlorid-Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreigabe für eine orale, 1x tägliche Verabreichung) an Kindern mit diagnostiziertem ADHD und an Erwachsenen wird Methylphenidat rasch resorbiert und bildet eine bimodale Plasmakonzentrationskurve (d.h. zwei getrennte Peaks im Abstand von ca. 4 h). Bei Kindern und Erwachsenen ist die relative Bioverfügbarkeit von 1x täglich verabreichtem Ritalin LA vergleichbar mit derjenigen der gleichen Gesamtdosis Ritalin oder Methylphenidat-tabletten, verteilt auf 2 tägliche Gaben.

Die Fluktuationen zwischen Peak- und Tal-Plasmamethylphenidatkonzentrationen sind bei 1x täglicher Verabreichung von Ritalin LA kleiner als nach 2x täglicher Einnahme von Ritalintabletten.

Einfluss der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme: Ritalin LA kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es bestanden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik, wenn Ritalin LA mit einem Frühstück mit hohem Fettgehalt oder mit Apfelmus eingenommen wurde im Vergleich zur Einnahme in nüchternem Zustand. Es bestehen keine Hinweise auf einen Konzentrationsabfall durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme.

Für Patienten, die die Kapseln nicht schlucken können, kann der Inhalt auf weiche Nahrung wie Apfelmus gestreut verabreicht werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Distribution

Im Blut werden Methylphenidat und seine Metaboliten zwischen Plasma (57%) und Erythrozyten (43%) verteilt. Die Plasmaproteinbindung von Methylphenidat und seinen Metaboliten ist gering (10-33%). Das apparente Verteilungsvolumen beträgt ca. 13,1 l/kg nach einer oralen Dosis und 2,23 l/kg nach einer i.v. Dosis (V_{SS}) für das Razemat bei gesunden erwachsenen Probanden.

Metabolismus

Methylphenidat wird rasch und in grossem Umfang metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen des entesterten Hauptmetaboliten Alpha-Phenyl-2-Piperidinessigsäure werden etwa 2 h nach Verabreichung von Methylphenidat erreicht und liegen 30-50x höher als jene des unveränderten Wirkstoffs. Die Halbwertszeit von Alpha-Phenyl-2-Piperidinessigsäure ist etwa doppelt so lang wie jene von Methylphenidat und die systemische Clearance beträgt durchschnittlich 0,17 l/h/kg. Es sind nur geringe Mengen an hydroxylierten Metaboliten, wie z.B. Hydroxymethylphenidat oder

Hydroxyritalinsäure nachweisbar. Für den therapeutischen Effekt scheint in erster Linie der unveränderte Wirkstoff verantwortlich zu sein.

Elimination

Methylphenidat wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 2 h aus dem Plasma eliminiert und die systemische Clearance beträgt durchschnittlich 10 l/h/kg nach einer oralen Dosis und 0,565 l/h/kg nach einer i.v. Dosis des Razemats bei gesunden erwachsenen Probanden. Nach oraler Verabreichung werden innerhalb von 48-96 h 78-97% der Dosis im Urin und 1-3% in den Fäzes in Form von Metaboliten ausgeschieden. Unverändertes Methylphenidat erscheint nur in geringen Mengen (<1%) im Urin. Der grösste Teil einer Dosis (60-86%) wird im Urin als Alpha-Phenyl-2-Piperidinessigsäure ausgeschieden.

Eliminationshalbwertszeit und kumulative renale Elimination von Alpha-Phenyl-2-Piperidinessigsäure unterscheiden sich bei der SR Retardtablette nicht signifikant. Daher ist (bei Einnahme in nüchternem Zustand) die total absorbierte Menge nach Einnahme einer Ritalin SR Retardtablette gleich wie nach 20 mg Methylphenidat, verabreicht in Form der konventionellen Ritalin Tablette.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Hyperaktive Kinder

Die Pharmakokinetik von Methylphenidat bei hyperaktiven Kindern zeigt, verglichen mit jener bei gesunden Erwachsenen, keine Unterschiede.

Niereninsuffizienz

Daten zur Elimination bei Patienten mit normaler Nierenfunktion deuten darauf hin, dass die renale Elimination von unverändertem Methylphenidat durch eine Niereninsuffizienz kaum vermindert wird. Die renale Elimination des Metaboliten Alpha-Phenyl-2-Piperidinessigsäure kann jedoch vermindert sein.

Präklinische Daten

Reproduktionstoxizität

In einer Reproduktionsstudie an Kaninchen mit Methylphenidat wurden bei zwei Würfen bei einer Dosis von 200 mg/kg/d Spina bifida und malrotierte hintere Extremitäten beobachtet. Diese Dosis war zirca 116x höher als die maximal empfohlene Dosis (MRHD) beim Menschen von 60 mg. Eine zweite Studie wurde mit einer hohen Dosis von 300 mg/kg/d durchgeführt, welche als toxisch für das Muttertier angesehen wurde. Es wurde jedoch keine Spina bifida in 12 überlebenden Würfen (92 Föten) beobachtet.

In tierexperimentellen Untersuchungen mit Ratten erwies sich Methylphenidat als nicht teratogen. Eine hohe Dosis von 75 mg/kg/d (44x höher als die MRHD) führte zur Entwicklung fetaler Toxizität, die sich in einem erhöhten Vorkommen von Föten mit verzögerter Ossifikation des Schädels und des Zungenbeins sowie Föten mit kurzen überzähligen Rippen manifestierte.

Karzinogenität

In einer tierexperimentellen Lebenszeit-Studie an Mäusen verursachte Methylphenidat einen Anstieg der Häufigkeit von hepatozellulären Adenomen (gutartiger Lebertumor) und, nur in männlichen Spezies, ein vermehrtes Auftreten von Hepatoblastomen (bösartiger Lebertumor) bei einer Dosis von ca. 60 mg/kg/d (ca. 35x höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen). Es wurde kein genereller Anstieg in der Häufigkeit von bösartigen Lebertumoren beobachtet. Die getestete Mäuserasse ist besonders anfällig für die Entwicklung von Lebertumoren und die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

Ähnliche Untersuchungen bei Ratten ergaben keine Hinweise auf Karzinogenität.

Mutagenität

In einem *in-vitro*-Test (CHO-Zellen) wurde ein erhöhter Austausch von Schwesterchromatiden und Chromosomenaberrationen festgestellt.

In zwei weiteren *in-vitro*-Untersuchungen (AMES und Maus Lymphoma Mutationstest) konnten keine mutagenen Effekte gezeigt werden.

In einer *in-vivo*-Studie (Mikronukleus Test, gleiche Mäuse-Rasse wie bei der Untersuchung zur Karzinogenität) mit Gaben von Dosen bis zu 250 mg/kg, wurden keine klastogenen oder aneugenischen Effekte beobachtet.

Jugendliche Verhaltensentwicklung

In tierexperimentellen Untersuchungen an jungen Ratten führte die wiederholte orale Gabe von Methylphenidat zu reduzierter Bewegungsaktivität bei 50 mg/kg/d (29 mal höher als MRHD), zurückzuführen auf überhöhte pharmakokinetische Aktivität von Methylphenidat.

In den weiblichen Ratten wurde darüber hinaus bei der höchsten Dosis von 100 mg/kg/d (58 mal höher als MRHD) ein Defizit im Aneignen spezifischer Lernfähigkeiten festgestellt.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Methylphenidat kann falsche positive Laborteste für Amphetamine induzieren, insbesondere mit «Immunoassay Screen Tests».

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Ritalin Tabletten sollen vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

Ritalin SR Retardtabletten sollen vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

Ritalin LA Kapseln sollen dicht verschlossen und nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

Arzneimittel sollen ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Zulassungsvermerk

20736, 55052, 55931 (Swissmedic).

Zulassungsinhaberin

Novartis Pharma Schweiz AG, Bern.

Stand der Information

Juli 2006.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2006 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [28.07.2006]