1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Equasym Retard 10 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Equasym Retard 20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Equasym Retard 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Equasym Retard 40 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Equasym Retard 50 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Equasym Retard 10 mg
Jede Kapsel enthält 10 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 8,65 mg Methylphenidat.

Equasym Retard 20 mg
Jede Kapsel enthält 20 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 17,30 mg Methylphenidat.

Equasym Retard 30 mg
Jede Kapsel enthält 30 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 25,94 mg Methylphenidat.

Equasym Retard 40 mg
Jede Kapsel enthält 40 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 34,59 mg Methylphenidat.

Equasym Retard 50 mg
Jede Kapsel enthält 50 mg Methylphenidathydrochlorid entsprechend 43,24 mg Methylphenidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Equasym Retard 10 mg: 45 mg Saccharose/Kapsel
Equasym Retard 20 mg: 90 mg Saccharose/Kapsel
Equasym Retard 30 mg: 135 mg Saccharose/Kapsel
Equasym Retard 40 mg: 180 mg Saccharose/Kapsel
Equasym Retard 50 mg: 225 mg Saccharose/Kapsel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Equasym Retard 10 mg
Die Kapsel hat ein dunkelgrünes, opakes Oberteil mit dem weißen Aufdruck „S544“ und ein weißes, opakes Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „10 mg“.

Equasym Retard 20 mg
Die Kapsel hat ein blaues, opakes Oberteil mit dem weißen Aufdruck „S544“ und ein weißes, opakes Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „20 mg“.

Equasym Retard 30 mg
Die Kapsel hat ein rötlichbraunes, opakes Oberteil mit dem weißen Aufdruck „S544“ und ein weißes, opakes Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „30 mg“.

Equasym Retard 40 mg
Die Kapsel hat ein gelbes, opakes Oberteil mit dem schwarzen Aufdruck „S544“ und ein weißes, opakes Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „40 mg“.

Equasym Retard 50 mg
Die Kapsel hat ein lila, opakes Oberteil mit dem weißen Aufdruck „S544“ und ein weißes, opakes Unterteil mit dem schwarzen Aufdruck „50 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV Kriterien oder der Richtlinien in ICD-10 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, pädagogischer Quellen und des sozialen Umfeldes.

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Equasym Retard setzt sich aus einer sofort freisetzenden Komponente (30 % der Dosis) und einer verzögert freisetzenden Komponente (70 % der Dosis) zusammen. Somit enthält zum Beispiel die 10 mg-Stärke von Equasym Retard einen sofort freisetzenden Dosisanteil von 3 mg und einen verzögert freisetzenden Dosisanteil von 7 mg Methylphenidathydrochlorid. Der verzögert freisetzende Anteil jeder Dosis dient dazu, den Behandlungserfolg über den Nachmittag aufrecht zu erhalten, ohne dass eine mittägliche Dosisgabe notwendig ist. Equasym Retard ist dazu bestimmt, therapeutische Plasmaspiegel über einen Zeitraum von etwa 8 Stunden aufrechtzuerhalten, was eher einem Schultag als einem ganzen Tag entspricht (siehe Abschnitt 5.2). Zum Beispiel sollen 20 mg Equasym Retard die Gabe von 10 mg einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück und 10 mg zur Mittagszeit ersetzen.

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen erfolgen.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle medizinische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome und Familienanamnese von plötzlichen Herzerkrankungen/ unerwartetem Tod und eine exakte Erfassung von Körpergröße und –gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) dokumentieren.

Laufende Überwachung
Das Wachstum, der psychische und der kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Dosistitration:
Zu Beginn der Behandlung mit Methylphenidat ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich. Die Dosistitration sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis beginnen. Dies wird normalerweise erreicht, indem eine sofort freisetzende Formulierung in mehrere Dosen aufgeteilt angewendet wird. Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal oder zweimal täglich 5 mg (z.B. zum Frühstück und Mittagessen). Falls erforderlich, kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und dem beobachteten Grad der Wirksamkeit die Tagesdosis jeweils wöchentlich in Schritten von 5 – 10 mg erhöht werden. Anstelle der zweimal täglichen Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidathydrochlorid 5 mg-Formulierung kann von Beginn der Behandlung an Equasym Retard 10 mg angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt feststellt, dass eine zweimal tägliche Dosisgabe zu Behandlungsbeginn zwar angemessen, aber die zweimal tägliche Gabe nicht durchführbar ist.

Die maximale Tagesdosis von Methylphenidathydrochlorid beträgt 60 mg.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels oder andere Arzneimittel, die Methylphenidat enthalten, zur Verfügung.

Patienten, die zurzeit Methylphenidat einnehmen: Patienten, die auf eine sofort freisetzende Methylphenidat-Formulierung eingestellt sind, können auf die äquivalente Dosis in Milligramm von Equasym Retard umgestellt werden.

Equasym Retard sollte nicht zu spät am Morgen eingenommen werden, da es Schlafstörungen verursachen kann. Wenn die Wirkung des Arzneimittels am Spätnachmittag oder Abend zu früh nachlässt, können wieder Verhaltensstörungen und/oder Unfähigkeit, Schlafen zu gehen auftreten. Die Einnahme einer niedrig dosierten Methylphenidathydrochlorid-Tablette mit sofortiger Wirk-

stofffreisetzung spät am Tag kann dabei helfen, dieses Problem zu lösen. In diesem Fall könnte erwogen werden, eine adäquate Symptomkontrolle mit einem zweimal täglichen Methylphenidat-Regime mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Das Für und Wider der Einnahme einer niedrigen Dosis Methylphenidat mit sofortiger Wirkstofffreisetzung am Abend gegenüber dem Auftreten von Einschlafstörungen ist abzuwägen.

Wenn die zusätzliche Gabe einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung am Abend notwendig ist, sollte die Behandlung mit Equasym Retard nicht fortgeführt werden, es sei denn, es ist bekannt, dass dieselbe zusätzliche Gabe auch während einer konventionellen Therapie mit äquivalenten Dosen der sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung zum Frühstück/Mittag erforderlich war. Es sollte die Behandlungsmethode angewendet werden, die mit der geringsten Tagesdosis eine zufrieden stellende Symptomkontrolle erzielt.

Equasym Retard sollte morgens vor dem Frühstück eingenommen werden.
Die Kapseln können als Ganzes mit Flüssigkeit geschluckt werden. Alternativ kann die Kapsel geöffnet, der Kapselinhalt auf eine kleine Menge (Esslöffel) Apfelmus gestreut und dann unverzüglich gegeben und nicht für eine spätere Einnahme aufbewahrt werden. Im Anschluss an die Einnahme des Kapselinhalts zusammen mit dem Apfelmus sollte Flüssigkeit, z. B. Wasser, getrunken werden. Die Kapseln und deren Inhalt dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden.

Dauertherapie (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurden nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Heranwachsenden mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

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

Erwachsene
Equasym Retard ist für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS nicht zugelassen. Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Ältere Patienten
Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Kinder unter 6 Jahren
Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Equasym Retard ist kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Glaukom
- Phäochromozytom
- Während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Wirkstoffe, da das Risiko einer hypertensiven Krise besteht (siehe Abschnitt 4.5)
- Hyperthyreose oder Thyreotoxikose
- Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schwere affektive 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, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Langzeitanwendung (mehr als 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Methylphenidat wurden nicht systematisch in kontrollierten Studien untersucht. Die Behandlung mit Methylphenidat sollte und muss nicht unbegrenzt erfolgen. Sie wird in der Regel während oder nach der Pubertät abgesetzt. Patienten unter Langzeitbehandlung (d.h. über mehr als 12 Monate) müssen fortlaufend entsprechend den Richtlinien (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) sorgfältig überwacht werden hinsichtlich Herz-Kreislaufstatus, Wachstum, Appetit, Entwicklung von neuen oder Verschlechterung von bestehenden psychiatrischen Erkrankungen. Psychiatrische Erkrankungen, die überwacht werden sollten, werden unten beschrieben und beinhalten (sind aber nicht begrenzt auf): motorische oder vokale Tics, aggressives oder feindseliges Verhalten, Depression, Agitiertheit, Angst, Psychose, Manie, Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, mangelnde Spontaneität, Rückzug und übermäßige Perseveration.

Der Arzt, der Methylphenidat über längere Zeit (über 12 Monate) bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS anwendet, muss regelmäßig den langfristigen Nutzen des Arzneimittels für den einzelnen Patienten neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen. Es wird empfohlen, Methylphenidat mindestens einmal im Jahr abzusetzen, um das Befinden des Kindes zu beurteilen (vorzugsweise während der Schulferien). Eine Besserung kann möglicherweise aufrechterhalten bleiben, wenn das Arzneimittel vorübergehend oder vollständig abgesetzt wurde.

Anwendung bei Erwachsenen
Equasym Retard ist für die Behandlung von Erwachsenen mit ADHS nicht zugelassen. Sicherheit und Wirksamkeit sind in dieser Altersgruppe nicht erwiesen.

Anwendung bei älteren Patienten
Methylphenidat darf nicht bei älteren Patienten angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren
Methylphenidat darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylphenidat in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

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

Die Auswertung von Daten aus klinischen Studien mit Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hat gezeigt, dass Patienten unter Methylphenidat-Behandlung häufig eine Änderung des diastolischen und systolischen Blutdrucks um über 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollen entwickeln. Die kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen dieser kardiovaskulären Effekte bei Kindern und Jugendlichen sind nicht bekannt. Mögliche klinische Komplikationen können als Ergebnis der in den klinischen Studiendaten beobachteten Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, 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.

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

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

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

Missbrauch und kardiovaskuläre Ereignisse
Der Missbrauch von Stimulanzien des zentralen Nervensystems kann mit plötzlichem Tod und anderen schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen assoziiert sein.

Zerebrovaskuläre Störungen
Siehe Abschnitt 4.3 für zerebrovaskulären 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 zugrunde liegende 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 bei Patienten mit hemiplegischer Zerebralparese nicht kontraindiziert.

Psychiatrische Erkrankungen
Psychiatrische Komorbiditäten bei ADHS sind häufig und sollten bei der Verordnung von Stimulanzien berücksichtigt werden. Im Falle des Auftretens psychiatrischer Symptome oder der Verschlimmerung einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung sollte die Therapie mit Methylphenidat nicht fortgesetzt werden, wenn der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Patienten nicht überwiegt.

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

Verschlimmerung bestehender psychotischer oder manischer Symptome
Bei psychotischen Patienten kann die Anwendung 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 Kindern und Jugendlichen ohne bekannte psychotische Erkrankung oder Manie können durch normale Dosierungen von Methylphenidat hervorgerufen werden. Wenn manische oder psychotische Symptome auftreten, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Methylphenidat gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Aggressives oder feindseliges Verhalten
Das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit kann durch die Behandlung mit Stimulanzien hervorgerufen werden. Patienten unter der Behandlung mit Methylphenidat sollten engmaschig auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit überwacht werden, und zwar bei Behandlungsbeginn, bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung. Bei Patienten, die Verhaltensänderungen zeigen, sollte der Arzt die Notwendigkeit einer Anpassung der Behandlung abklären und dabei berücksichtigen, dass eine Dosistitration nach oben oder nach unten angebracht sein kann. Ein Aussetzen der Behandlung kann in Erwägung gezogen werden.

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

Tics
Methylphenidat wurde mit der Entstehung oder der Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics in Verbindung gebracht. Die Verschlimmerung eines Tourette-Syndroms wurde ebenfalls beobachtet. Die Familienanamnese ist zu überprüfen und Kinder 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 Verschlimmerung 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 Verschlimmerung bestehender Angst- oder Spannungszustände oder Agitiertheit in Verbindung gebracht. 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 Verschlimmerung 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), da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/-manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit Methylphenidat sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen angemessen 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. Eine engmaschige fortlaufende Überwachung ist unabdingbar für diese Patienten (siehe oben, Absatz 'Psychiatrische Erkrankungen' und Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bei jeder Dosisanpassung, mindestens alle 6 Monate und bei jeder Untersuchung auf Symptome hin überwacht werden.

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

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

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

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. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte Methylphenidat abgesetzt werden.

Priapismus
Im Zusammenhang mit Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln, und zwar hauptsächlich in Verbindung mit einer Veränderung des Behandlungsschemas, sind Fälle von anhaltenden, schmerzhaften Erektionen berichtet worden. Patienten, bei denen auffällig langanhaltende oder häufige und schmerzhafte Erektionen auftreten, sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

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

Wegen des Potentials 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 parenteralem Abusus kann es zu offenen psychotischen Episoden kommen.

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

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

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

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

Müdigkeit
Methylphenidat sollte nicht für die Prophylaxe oder Behandlung von gewöhnlichen Ermüdungszuständen angewendet werden.

Sonstige Bestandteile
Das Arzneimittel enthält Saccharose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Auswahl der Methylphenidat-Darreichungsform
Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkdauer entscheiden, welche Methylphenidat-haltige Darreichungsform gewählt wird.

Drogenscreening
Dieses Methylphenidat-haltige Arzneimittel kann zu einem falsch-positiven Laborwert für Amphetamine führen, insbesondere bei Verwendung von Immunoassay-Methoden.

Die Anwendung von Equasym Retard kann bei Doping-Kontrollen im Sport zu positiven Ergebnissen führen.

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

Hämatologische Effekte
Die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Methylphenidat ist nicht vollständig bekannt. Bei Vorliegen einer Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie oder anderen Veränderungen einschließlich der Hinweise auf schwerwiegende Nieren- oder Lebererkrankungen sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen 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.

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 das Cytochrom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A nicht in relevantem Ausmaß.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Arzneimittel
Methylphenidat kann die antihypertensive Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck abschwächen.

Anwendung mit Arzneimitteln, 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 (s.a. die Abschnitte zu kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen in Abschnitt 4.4).

Wegen des Risikos einer hypertensiven Krise ist Methylphenidat bei Patienten, die (derzeit oder in den vorhergehenden 2 Wochen) mit nicht-selektiven, irreversiblen 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 ratsam, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

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

Anwendung mit zentral wirksamen alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin)
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clonidin wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich des plötzlichen Todes gemeldet. Die Sicherheit der Anwendung von Methylphenidat in Kombination mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen alpha-2-Agonisten wurde nicht systematisch untersucht.

Anwendung mit dopaminergen Arzneimitteln
Bei der Anwendung von Methylphenidat zusammen mit dopaminergen Arzneimitteln einschließlich Antipsychotika ist Vorsicht geboten. Da die Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentrationen zu den vorrangigen Wirkungen von Methylphenidat gehört, kann Methylphenidat zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen, wenn es gleichzeitig mit direkten und indirekten Dopaminagonisten (einschließlich DOPA und trizyklischen Antidepressiva) oder mit Dopaminantagonisten (einschließlich Antipsychotika) angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten aus einer Kohortenstudie mit insgesamt etwa 3400 im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein insgesamt erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Die Häufigkeit kardialer Fehlbildungen war leicht erhöht (gepooltes adjus-

tiertes relatives Risiko 1,3; 95%-KI: 1,0–1,6), entsprechend 3 zusätzlichen Kindern mit kongenitaler kardialer Fehlbildung auf 1000 Frauen, die Methylphenidat im ersten Trimenon erhalten, im Vergleich zu nicht exponierten Schwangerschaften.

Es liegen Spontanberichte von kardiorespiratorischer Toxizität bei Neugeborenen vor, insbesondere wurde von fetaler Tachykardie und Atemnot berichtet.

Tierexperimentelle Studien haben nur bei mütterlicherseits toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Equasym verzichtet werden soll / die Behandlung mit Equasym zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Methylphenidat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie und verschwommenes Sehen verursachen. Es kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten vor diesen möglichen Wirkungen gewarnt werden und beim Auftreten dieser Wirkungen 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 Equasym Retard als auch mit anderen Methylphenidathydrochlorid-haltigen Arzneimitteln gemeldet wurden. Sollte sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen mit Equasym Retard und anderen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln unterscheiden, wird die höchste Frequenz aus beiden Datenbanken verwendet.

Häufigkeitseinschätzung: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse/ Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura
Nicht bekannt	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie angio-neurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Ohrenschwellung, bullöse Erkrankungen, exfoliative Erkrankungen, Urtikaria, Pruritus, Rash und Hautausschläge
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*	
Häufig	Anorexie, Appetitverlust, mäßige Verminderung der Gewichtszunahme und des Längenwachstums bei längerer Anwendung bei Kindern*
Psychiatrische Erkrankungen*	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Nervosität
Häufig	Anorexia, Affektlabilität, Aggression*, Agitiertheit*, Ängstlichkeit*, Depression*, Reizbarkeit, anormales Verhalten, Bruxismus**
Gelegentlich	Psychotische Erkrankungen*, auditive, visuelle und taktile Halluzinationen*, Ärger, Suizidgedanken*, Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Ruhelosigkeit, Weinerlichkeit, Tics* oder Verschlechterung bestehender Tics des Tourette-Syndroms*, Hypervigilanz, Schlafstörungen
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*, Verwirrtheitszustand, Abhängigkeit, Logorrhö

Es wurden Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit beschrieben, häufiger mit schnellfreisetzenden Formulierungen (Häufigkeit nicht bekannt)	
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindelgefühl, Dyskinesie, psychomotorische Hyperaktivität, Somnolenz
Gelegentlich	Sedierung, Tremor
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, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Arteriitis, zerebraler Verschluss), Grand-mal-Anfälle*, Migräne, Dysphemie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Diplopie, verschwommenes Sehen, trockenes Auge***
Selten	Schwierigkeiten bei der visuellen Akkommodation, Mydriasis, Sehstörungen
Nicht bekannt	Erhöhter Augeninnendruck, Glaukom
Herzerkrankungen*	
Häufig	Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen
Gelegentlich	Brustschmerzen
Selten	Angina pectoris
Sehr selten	Herzstillstand, Myokardinfarkt
Nicht bekannt	Supraventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen*	
Häufig	Hypertonie
Sehr selten	Zerebrale Arteriitis und/oder Verschluss, periphere Kälte, Raynaud-Syndrom
Nicht bekannt	Kontusion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gelegentlich	Dyspnoe
Nicht bekannt	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Sehr selten	Anormale Leberfunktion, einschließlich Leberkoma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Alopezie, Pruritus, Rash, Urtikaria
Gelegentlich	Angioneurotisches Ödem, Erkrankungen mit Blasenbildung, schuppende Erkrankungen
Selten	Hyperhidrose, fleckiger Ausschlag, Erythem
Sehr selten	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Gelegentlich	Myalgie, Muskelzuckungen
Sehr selten	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Trismus**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Hämaturie
Nicht bekannt	Inkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Gynäkomastie
Nicht bekannt	Priapismus, verlängerte Erektion und anhaltende Erektion*, erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber, Wachstumsverzögerungen bei Langzeitanwendung bei Kindern*
Gelegentlich	Brustschmerzen, Müdigkeit

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

* Siehe Abschnitt 4.4
** 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.

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

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss auch der Anteil mit verzögerter Freisetzung von Methylphenidat aus Formulierungen mit verlängerter Wirkdauer berücksichtigt werden.

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

Behandlung
Es gibt kein spezielles Antidot für eine Methylphenidat-Überdosierung.

Die Behandlung besteht aus geeigneten unterstützenden Maßnahmen.

Der Patient muss vor Selbstverletzung und vor äußeren Stimuli geschützt werden, die die bereits vorhandene Überstimulation noch verschärfen 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

Wirkmechanismus: Methylphenidat ist ein leichtes ZNS-Stimulans mit stärker ausgeprägten Wirkungen auf mentale als auf motorische Aktivitäten. Seine Wirkweise beim Menschen ist nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass seine Wirkung durch kortikale Stimulierung und möglicherweise durch Stimulierung des retikulären Aktivierungssystems erfolgt.

In einer Pivot-Studie erhielten von 327 randomisierten Patienten 318 Patienten im Alter zwischen 6 und 12 Jahren wenigstens eine Dosis der Studienmedikation. Die Punktwerte der IOWA Conner's Skala, der Bewertung des primären Zielparameters während des Schultags durch den Lehrer, ergaben für die Per Protocol Population (279 Patienten, die über 21 Tage behandelt wurden) folgende Ergebnisse:

	Placebo (N=39)[a]	Sofort freisetzende Methylphenidat-Formulierung (N=120)[b]	Equasym Retard (N=120)
Lehrergesamturteil IOWA Conners I/O Skala Mittelwert (Standardabweichung)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Tag 21/Absetzen			
LS-Mittelwert (Standardfaktor)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
95% Konfidenzintervall	6,69; 8,66	3,71; 4,84	3,98; 5,10
Unterschied zu Placebo	-	-3,4	-3,1
95% Konfidenzintervall für den Unterschied	-	-4,53; -2,26	-4,26; -2,00
p-Wert[c]	-	<0,001	<0,001
Unterschied zu sofort freisetzender Methylphenidat-Formulierung	-	-	-0,3
97,5% untere Konfidenzintervall-Grenze für den Unterschied	-	-	-1,06
[a] N=38 an Tag 7; [b] N=118 an Tag 7; [c] Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ANCOVA eingesetzt, mit dem Behandlungseffekt und dem Ausgangswert als Kovariaten			

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des primären Zielparameters wurden für die sekundären Zielvariable, Elternurteil IOWA Conner's, Unterschiede zwischen der Equasym Retard-Gruppe und der sofort freisetzenden Methylphenidat-Gruppe beobachtet. Dies basierte auf Bewertungen, die später am Abend durchgeführt wurden und die darauf hindeuteten, dass es im Vergleich zu der zweimal täglichen Gabe der sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung bei Equasym Retard spät am Tag zu einem teilweisen Verlust der Wirksamkeit kommt. Siehe auch Abschnitt 5.2 und Abschnitt 4.2.

Der Wirkmechanismus, durch den Equasym Retard mentale Veränderungen und Verhaltensänderungen bei Kindern bewirkt, ist nicht eindeutig geklärt, auch gibt es keinen schlüssigen Beweis dafür, wie diese Wirkungen mit dem Zustand des zentralen Nervensystems zusammenhängen. Es wird angenommen, dass die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in die präsynaptischen Neuronen blockiert und die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum erhöht wird. Equasym Retard ist ein razemisches Gemisch aus den *d*- und *l-threo*-Enantiomeren von Methylphenidat. Das *d*-Enantiomer ist pharmakologisch aktiver als das *l*-Enantiomer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Equasym Retard hat ein Plasmaprofil, das zwei Phasen der Wirkstofffreisetzung zeigt: einen steilen initialen Anstieg ähnlich dem von sofort freisetzenden Methylphenidat-Tabletten und einen zweiten Anstieg etwa drei Stunden später, gefolgt von einem allmählichen Absinken.

Spitzenplasmakonzentrationen von etwa 40 nmol/Liter (11 ng/ml) werden durchschnittlich 1 – 2 Stunden nach Einnahme von 0,30 mg/kg erreicht. Die Spitzenlasmakonzentrationen weisen jedoch eine beträchtliche intersubjektive Variabilität auf.

Der beobachtete Konzentrationsbereich nach 1,5 Stunden lag bei 3,2 – 13,3 ng/ml mit einem Mittelwert von 7,7 ng/ml. Die zweite Freisetzungsphase führte bei der Mehrheit der Versuchspersonen 4,5 Stunden nach der Einnahme zu einem zweiten Konzentrationsmaximum im Bereich von 4,9 – 15,5 ng/ml mit einem Mittelwert von 8,2 ng/ml. Die Einnahme der verzögert freisetzenden Formulierung beim Frühstück anstelle von zwei Tabletten der sofort freisetzenden Formulierung (zum Frühstück und Mittag) kann den Tiefpunkt vor dem Mittag und den Peak nach dem Mittag von Methylphenidat reduzieren, und die Plasmaspiegel am Ende des Schultags können niedriger sein. Die Daten aus den klinischen Studien legen nahe, dass im Vergleich zu der konventionellen Therapie mit einer sofort freisetzenden Methylphenidat-Formulierung die unterschiedlichen pharmakokinetischen Profile bei einigen Patienten zu einem unterschiedlichen Verhaltensmuster und unterschiedlicher Symptomkontrolle während des Tages führen können. Insbesondere könnte eine teilweise Verringerung der Symptomkontrolle am späten Nachmittag und am frühen Abend auftreten (siehe Abschnitt 5.1). Diese Unterschiede sollten bei der Beurteilung der individuellen Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt werden.

Der Bereich unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) sowie die Spitzenplasmakonzentration sind dosisproportional.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln mit hohem Fettanteil verzögert die Resorption (T_{max}) um annähernd eine Stunde und erhöht die maximale Konzentration (C_{max}) um annähernd 30 % und die resorbierte Menge (AUC) um annähernd 17 %.

Einnahme des Kapselinhalts geöffneter Kapseln

Die C_{max}-, T_{max}- und AUC-Werte des Kapselinhalts geöffneter Kapseln sind vergleichbar (bioäquivalent) mit den intakten Kapseln. Daher kann Equasym Retard entweder als ganze Kapsel eingenommen oder der Kapselinhalt einer geöffneten Kapsel kann auf Apfelmus oder Brei gestreut und – ohne zu kauen –unverzüglich geschluckt werden.

Alter

Die Pharmakokinetik von Equasym Retard wurde bei Kindern unter 7 Jahren nicht untersucht.

Systemische Verfügbarkeit
Aufgrund des ausgeprägten „First-Pass"-Metabolismus liegt die systemische Verfügbarkeit bei etwa 30% (11 – 51 %) der Dosis.

Verteilung
Im Blut werden Methylphenidat und seine Metaboliten im Plasma (57 %) und in den Erythrozyten (43 %) verteilt. Methylphenidat und seine Metaboliten haben eine geringe Plasmaprotein-Bindungsrate (10 – 33 %). Die Berechnung des scheinbaren Verteilungsvolumens ergab 13,1 Liter/kg.

Elimination
Methylphenidat wird mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2 Stunden aus dem Plasma ausgeschieden, und die berechnete durchschnittliche systemische Clearance beträgt 10 Liter/h/kg.

Innerhalb von 48 – 96 Stunden werden 78 – 97 % der eingenommenen Dosis in Form von Metaboliten mit dem Urin und 1 – 3 % mit den Faeces ausgeschieden.

Der Großteil der Dosis wird als 2-Phenyl-2-Piperidyl-Essigsäure (PPAA, 60 – 86 %) mit dem Urin ausgeschieden.

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.

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

Schwangerschaft-Embryonale/Fetale Entwicklung
Methylphenidat wurde als nicht teratogen bei Ratten und Kaninchen eingestuft. Bei Ratten mit mütterlicherseits toxischen Dosen wurde fetale Toxizität (z. B. totaler Wurfverlust) und mütterliche Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Povidon K29-32
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 8000
Ethylcellulose
Dibutyldecandioat

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172) *(nur Equasym Retard 10 mg, 40 mg)*
Indigocarmin (E 132) *(nur Equasym Retard 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg)*
Eisen(III)-oxid (E 172) *(nur Equasym Retard 30 mg, 50 mg)*

Schwarze Drucktinte:

Schellack, verestert 45 % (20% verestert) in Ethanol
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniumhydroxid 28 %
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Weiße Drucktinte: *(nur Equasym Retard 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg)*

Schellack
Propylenglycol (E 1520)
Natriumhydroxid
Povidon K16
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige oder opake Blisterpackungen aus PVC/Aclar mit rückseitiger Folie aus Aluminium und Siegelüberzug aus Vinyl.

Packungsgrößen
10 mg, 20 mg: 10, 28, 30, 60 und 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
30 mg: 10, 28, 30 und 60 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
40 mg, 50 mg: 28 und 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland
medinfoEMEA@takeda.com
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
Fax: +49 (0) 800 825 3329

8. ZULASSUNGSNUMMERN

10 mg: 64003.00.00
20 mg: 64004.00.00
30 mg: 64005.00.00
40 mg: 7002498.00.00
50 mg: 7002499.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10 mg, 20 mg, 30 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juli 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. März 2011

40 mg, 50 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Juni 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juni 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel