

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl ratiopharm 10 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 10 mg methylfenidaathydrochloride.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, afgeschuinde platte tablet met aan beide zijden en radiaal een deelstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma tegen ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) bij kinderen ouder dan 6 jaar dat wordt toegepast wanneer remedial treatment alleen onvoldoende blijkt te zijn. De beslissing om te behandelen en de follow-up dienen plaats te vinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld aan de hand van de DSM-IV-criteria of de richtlijnen in de ICD-10.

Aanvullende informatie over het veilig gebruik van het product:

ADHD staat ook wel bekend als ADD (attention-deficit disorder).

Een uitgebreid behandelingsprogramma bestaat over het algemeen uit psychologische, educatieve en sociale maatregelen. Het is bedoeld om kinderen te stabiliseren met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door een voorgeschiedenis met chronische symptomen als een kort aandachtsbereik, snel afgeleid zijn, emotionele labiliteit, impulsiviteit, milde tot ernstige vormen van hyperactiviteit, milde neurologische symptomen en een afwijkend EEG. Ook het leervermogen kan aangetast zijn.

Behandeling met methylfenidaat is niet geïndiceerd bij alle kinderen die aan dit syndroom lijden. De beslissing om over te gaan tot het gebruik van dit middel moet worden genomen op grond van een grondige evaluatie van de ernst van de symptomen die het kind vertoont met betrekking tot de leeftijd van het kind en de persistentie van de symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen: Niet van toepassing

Bejaarden: Niet van toepassing

Kinderen (jonger dan 6 jaar): Methylfenidaat is niet geïndiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Kinderen (ouder dan 6 jaar): Begin één- of tweemaal per dag (bijvoorbeeld bij het ontbijt en de lunch) met 5 mg en verhoog als dat nodig is de dosering en de toedieningsfrequentie wekelijks met 5 tot 10 mg per dag. Doseringen van meer dan 60 mg per dag worden afgeraden. De totale dagelijkse hoeveelheid dient in meerdere doses te worden toegediend.

De laatste doses dienen over het algemeen niet binnen 4 uur voor de bedtijd te worden toegediend om inslaapstoornissen te voorkomen. Als het effect van het middel echter te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen en/of slapeloosheid optreden. Een lage dosering 's avonds kan dit probleem verhelpen. Hierbij dienen de voor- en nadelen van een lage avonddosering ten opzichte van inslaapstoornissen te worden afgewogen.

Opmerking: Als er na adequate aanpassing van de dosering gedurende een periode van één maand geen verbetering van de symptomen optreedt, dient het gebruik van het middel te worden gestopt. Het gebruik van methylfenidaat dient met een zekere regelmaat te worden onderbroken, zodat de toestand van het kind kan worden geëvalueerd. Over het algemeen wordt behandeling met het medicijn tijdens of na de puberteit gestaakt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor methylfenidaat of voor één van de hulpstoffen.

Als het kind evident last heeft van angstigheid, geïrriteerdheid of gespannenheid wordt het gebruik van methylfenidaat afgeraden, aangezien dit kan leiden tot verergering van deze symptomen. Het gebruik van methylfenidaat wordt ook afgeraden bij patiënten bij wie motorische tics, het syndroom van Gilles de la Tourette of andere bewegingsstoornissen zijn vastgesteld of in de familie voorkomen.

Methylfenidaat wordt afgeraden bij patiënten met een bekende drugsverslaving of een verleden van drugsverslaving of alcoholisme, ernstige depressie, schizofrene symptomen, anorexia nervosa, psychopathologische persoonlijkheidsstructuur, een voorgeschiedenis van agressie of suïcidale neigingen.

Het gebruik wordt ook afgeraden bij patiënten met ernstige essentiële hypertensie, een verhoogde schildklierwerking, angina pectoris, onregelmatige hartslag, groene staar (glaucoom) of thyreotoxicose.

Methylfenidaat wordt afgeraden bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of gebruik hiervan in de afgelopen twee weken.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen: Methylfenidaat dient niet gebruikt te worden door kinderen onder de zes, aangezien voor deze leeftijdsgroep de veiligheid en werkzaamheid van het medicijn niet zijn vastgesteld.

Klinische ervaring suggereert dat methylfenidaat symptomen van gedrags- en denkstoornissen bij psychotische kinderen kan verergeren.

Chronisch misbruik van methylfenidaat kan leiden tot aanzienlijke tolerantie en psychologische afhankelijkheid met verschillende vormen van afwijkend gedrag. Manifeste psychotische perioden zijn niet uitgesloten, met name als reactie op parenteraal misbruik.

Het staat ter discussie of behandeling met methylfenidaat tijdens de kinderjaren de kans op verslaving aan middelen in het latere leven vergroot.

Voorzorgen: Behandeling met methylfenidaat is niet in alle gevallen van ADHD geïndiceerd en dient alleen te worden overwogen na uitvoerige bestudering en evaluatie van de ziekteverschijnselen. De beslissing om methylfenidaat voor te schrijven dient af te hangen van een evaluatie van de ernst en persistentie van de symptomen en de mate waarin deze passen bij de leeftijd van het kind, en moet niet worden genomen alleen op grond van de aanwezigheid van een of meer afwijkende gedragskenmerken. Wanneer deze symptomen samenhangen met acute stressreacties is behandeling met methylfenidaat over het algemeen niet geïndiceerd.

Bij langdurig gebruik van stimulantia bij kinderen zijn een langzamere gewichtstoename en groeivertragingen gemeld. Het is raadzaam om tijdens langdurige behandeling met methylfenidaat de groei nauwkeurig in de gaten te houden. De patiënten halen hun achterstand meestal in wanneer de behandeling wordt gestaakt. Of een therapievrije periode in dit verband van nut is staat bij deskundigen nog ter discussie.

Bij alle patiënten die methylfenidaat nemen dient regelmatig de bloeddruk te worden gemeten.

In het geval van emotioneel instabiele patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een verleden van drugsverslaving of alcoholisme, is voorzichtigheid geboden, omdat dezen soms op eigen initiatief de dosering verhogen.

Bij patiënten met epilepsie dient methylfenidaat met terughoudendheid te worden gebruikt, omdat klinische ervaringen hebben aangetoond dat bij een klein aantal patiënten het gebruik kan leiden tot een toename van de aanvallen. Als de frequentie van de aanvallen inderdaad toeneemt, dient het gebruik van methylfenidaat te worden gestopt.

De gevolgen voor de veiligheid en de werkzaamheid van het gebruik van methylfenidaat op de lange termijn zijn nog niet volledig bekend. Patiënten die langdurig moeten worden behandeld, moeten daarom nauwkeurig in de gaten worden gehouden en dienen regelmatig een volledig en differentieel bloed- en thrombocytenonderzoek te ondergaan.

Bij afbouw van het medicijngebruik is zorgvuldig toezicht vereist, aangezien hierdoor depressie en chronische overactiviteit aan het licht kunnen komen. Sommige patiënten hebben langdurig nazorg nodig.

In theorie bestaat de mogelijkheid dat de klaring van methylfenidaat door de pH van de urine beïnvloed wordt, hetzij doordat deze door verzurende stoffen toeneemt, hetzij door alkaliserende stoffen afneemt. Wanneer methylfenidaat wordt toegediend in combinatie met middelen die de pH van de urine wijzigen, dient hiermee rekening te worden gehouden.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lappactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologisch onderzoek bij mensen heeft uitgewezen dat methylfenidaat de stofwisseling van coumarine antistollingsmiddelen, bepaalde anticonvulsiva (fenobarbital, fenytoïne, primidon), fenylbutazon en tricyclische antidepressiva kan remmen. Wellicht moet de dosering van deze medicijnen worden aangepast. Methylfenidaat dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met bloeddrukverhogende middelen (vasopressoren). Methylfenidaat mag niet worden gebruikt bij patiënten die op dit moment met MAO-remmers worden behandeld of in de afgelopen 2 weken daarmee zijn behandeld.

Methylfenidaat kan het bloeddrukverlagende effect van guanethidine tegengaan.

Alcohol kan het nadelige effect op het centraal zenuwstelsel van psychoactieve medicijnen zoals methylfenidaat verergeren. Het gebruik van alcohol gedurende de behandeling is daarom af te raden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is beperkte ervaring met het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen.

In dierproeven is toxiciteit voor de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3., Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Waarnemingen na toediening bij de mens geven aanwijzingen dat amfetamines schadelijk zouden kunnen zijn voor de foetus.

Methylfenidaat dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat.

Het is niet bekend of methylfenidaat en/of de metabolieten ervan met de moedermelk worden uitgescheiden, maar voor de zekerheid dienen vrouwen gedurende de borstvoeding geen methylfenidaat te gebruiken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Methylfenidaat kan duizeligheid en sufheid veroorzaken. Het is daarom aan te raden voorzichtigheid te betrachten bij autorijden, het bedienen van machines of het ondernemen van andere activiteiten die mogelijk gevaar kunnen opleveren.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden als volgt uitgedrukt: $\geq 10\%$ zeer vaak, $\geq 1\%$ tot $< 10\%$ vaak, $\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$ soms, $\geq 0,01\%$ tot $< 0,1\%$ zelden, $< 0,01\%$ zeer zelden.

Zenuwachtigheid en slapeloosheid zijn zeer vaak voorkomende nadelige bijwerkingen aan het begin van de behandeling. Deze kunnen worden tegengegaan door de dosering te verlagen en/of de middag- of avonddosis te laten vervallen.

Verminderde eetlust komt ook voor, maar is meestal van voorbijgaande aard.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn, sufheid, duizeligheid, bewegingsstoornis (diskinesie).

Zelden: Accommodatieproblemen van het oog, onduidelijk zicht.

Zeer zelden: Hyperactiviteit, convulsies, spierkramp, choreatische en athetotische bewegingen, tics of verergering van reeds aanwezige tics en het syndroom van Gilles de la Tourette zijn gemeld. Er zijn geïsoleerde gevallen bekend van toxische psychose (soms met visuele en tactiele hallucinaties), voorbijgaande depressieve stemmingen, cerebrale arteriïtis en/of occlusie.

Er zijn zeer zelden meldingen van het slecht gedocumenteerd maligne neurolepticasyndroom (NMS). In de meeste van deze gevallen kregen patiënten ook andere geneesmiddelen toegediend. Het is onduidelijk wat het effect van methylfenidaat in deze gevallen was.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: Buikpijn, misselijkheid en braken. Deze komen over het algemeen voor aan het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door het medicijn gelijktijdig met voedsel in te nemen. Droge mond.

Zeer zelden: Afwijkende leverfuncties, variërend van transaminase verhoging tot hepatisch coma.

Hartaandoeningen:

Vaak: Verhoogde hartfrequentie (tachycardie), hartkloppingen, hartritmestoornissen, veranderingen in bloeddruk en hartslag (meestal een verhoging).

Zelden: Angina pectoris.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Uitslag, jeuk, netelroos (urticaria), koorts, gewrichtspijn (arthralgie), verlies van hoofdhaar.

Zeer zelden: Trombocytopenische purpura, schilferig eczeem (dermatitis) en erytherma multiforme.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: Leukopenie, trombocytopenie, bloedarmoede.

Diversen:

Vaak: gewichtsverlies.

Zelden: Bij kinderen zijn een langzamere gewichtstoename en groeivertragingen gedurende langdurig gebruik van stimulantia waargenomen.

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen: Voornamelijk vanwege overstimulatie van het centrale en sympathische zenuwstelsel kan acute overdosering resulteren in braken, geagiteerdheid, trillen, overdreven reflexen, samentrekking van de spieren, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), gevoelens van euforie, verwarring, hallucinaties, ijlkoorts, transpireren, blozen, hoofdpijn, hoge koorts, verhoogde hartfrequentie (tachycardie), hartkloppingen, onregelmatige hartslag, hoge bloeddruk, verwijding van de pupillen (mydriase) en uitdroging van de slijmvliezen.

Behandeling: Er is geen specifieke remedie tegen een overdosis methylfenidaat.

In het geval van overdosering moeten zo goed mogelijk ondersteunende maatregelen worden geboden, zoals het verhinderen van zelfverwonding of het voorkomen dat de patiënt wordt blootgesteld aan factoren die de reeds aanwezige overstimulatie verergeren. Wanneer de verschijnselen en symptomen niet al te ernstig zijn en de patiënt bij bewustzijn is, kan de inhoud van de maag worden geledigd door het oproepen van braken of het spoelen van de maag. Bij een ernstige vergiftiging dient een zorgvuldig getitreerde dosis kort werkzaam barbituraat te worden toegediend, voor de maagspoeling.

Er dient intensieve verpleging te worden geboden om de circulatie en de ademhaling op peil te houden; in geval van hoge koorts kan het nodig zijn om de patiënt koel te houden.

De werkzaamheid van peritoneale dialyse of extracorporale hemodialyse bij overdosering van methylfenidaat is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, psychostimulantia en noötropica, centraal werkzame sympathicomimetica, ATC-code: N06B A04.

Werking: Methylfenidaat stimuleert het centraal zenuwstelsel. De werking ervan wordt nog niet volledig begrepen. Methylfenidaat is een indirect werkend sympathicomimeticum. De farmacologische eigenschappen zijn amfetamine-achtig.

De remming van MAO-enzymen kan leiden tot een verhoogde concentratie van catecholaminen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Opname: De werkzame stof methylfenidaathydrochloride wordt snel en vrijwel volledig uit de tabletten opgenomen. Als gevolg van het sterke first-passmetabolisme bedraagt de systemische beschikbaarheid slechts 30 % (11 tot 51 %) van de ingenomen hoeveelheid. Als het middel met voedsel wordt ingenomen, wordt de opname versneld, maar de totaal opgenomen hoeveelheid wordt niet groter. De maximale plasmaconcentraties van ongeveer 40 nmol/liter (11 ng/ml) worden bereikt één tot twee uur na toediening van 0,30 mg/kg. De maximale plasmaconcentraties kunnen per persoon evenwel enorm verschillen. De oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en de maximale plasmaconcentratie zijn evenredig aan de toegediende hoeveelheid.

Verspreiding: In het bloed worden methylfenidaat en zijn metaboliëten verspreid in het plasma (57 %) en de rode bloedcellen (43 %). Methylfenidaat en zijn metaboliëten binden zich slechts voor een klein deel aan plasma-eiwitten (10 tot 33 %). Het waarneembare distributievolume is berekend op ongeveer 13,1 liter/kg.

Biotransformatie: Biotransformatie van methylfenidaat is snel en uitgebreid. Ongeveer twee uur na toediening van methylfenidaat wordt de maximale plasmaconcentratie van PPAA (2-fenyl-2-piperidylazijnzuur) bereikt die dertig tot vijftig keer zo hoog is als die van ongewijzigde stoffen. De halveringstijd van PPAA is ongeveer tweemaal zo lang als van methylfenidaat, en de gemiddelde systemische opname is 0,17 liter/h/kg. Van de gehydroxyeerde metaboliëten (zoals hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn slechts kleine hoeveelheden aangetroffen. De therapeutische activiteit lijkt voornamelijk veroorzaakt te worden door de moederstof.

Uitscheiding: Methylfenidaat wordt uit het plasma uitgescheiden met een gemiddelde halveringstijd van twee uur, en de berekende gemiddelde halveringstijd voor verwijdering uit het systeem is 10 liter/h/kg. Binnen 48 tot 96 uur wordt 78 tot 97 % van de dosering met de urine uitgescheiden en 1 tot 3 % in de vorm van metaboliëten in de feces. Niet-omgezet methylfenidaat komt alleen in kleine hoeveelheden in de urine terecht (<1 %). Het overgrote deel van de inname wordt als PPAA (2-fenyl-2-piperidyl azijnzuur, 60 tot 86 %) met de urine uitgescheiden.

Kenmerken in patiënten: Er zijn geen duidelijke verschillen in het farmacokinetisch gedrag van methylfenidaat bij hyperactieve kinderen en bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Gegevens over de uitscheiding bij patiënten waarbij de nieren normaal functioneren duiden erop dat uitscheiding door de nieren van niet omgezet methylfenidaat nauwelijks minder wordt wanneer er sprake is van een verstoorde nierfunctie. De uitscheiding door de nieren van PPAA zou echter verminderd kunnen worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Methylfenidaat is teratogeen gebleken bij konijnen (spina bifida met malrotatie van de achterpoten bij twee jongen uit afzonderlijke worpen) bij spiegels overeenkomend met 2,5 en 8 maal de spiegel, die bereikt wordt bij kinderen die respectievelijk 60 mg en 20 mg toegediend krijgen.

Er werden geen teratogene effecten geconstateerd bij ratten bij systemische blootstellingniveaus (berekend door de blootstelling aan d-isomeer te gebruiken), respectievelijk overeenkomend met 10 maal het niveau bereikt bij kinderen die 60 mg toegediend krijgen en 31 maal het niveau bereikt bij kinderen die 20 mg toegediend krijgen. Foetotoxische effecten werden echter al bij lagere blootstellingniveaus waargenomen (berekend door blootstelling aan d-isomeer te gebruiken).

Methylfenidaat had geen invloed op het reproductievermogen of de vruchtbaarheid bij circa 1-5 maal de therapeutische dosis bij de mens.

Er was geen bewijs voor carcinogeniteit bij de rat. Bij de muis veroorzaakte methylfenidaat een toename van hepatocellulaire adenomen bij dieren van beider geslacht en, alleen bij mannetjes, een toename van hepatoblastomen. Het bewijs verkregen uit de genotoxiciteitstudies brengt geen bijzonder gevaar voor de mens aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Voorverstijfseld maïszetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de tabletten niet boven 25°C. Bewaar de tabletten in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVdC-Al blisters à 10, 20, 20 (kliniek verpakking), 30, 40, 50 of 100 stuks.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale aanwijzingen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm Nederland bv
Florapark 4
2012 HK Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 26470

9. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE VERGUNNING

13 maart 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7; 2 mei 2011