

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl 5 mg, tabletten
Methylfenidaat HCl 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methylfenidaat HCl 5 mg bevat 5 mg methylfenidaathydrochloride per tablet.
Methylfenidaat HCl 10 mg bevat 10 mg methylfenidaathydrochloride per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, platte tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10 en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik noodzakelijk van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen.

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen gestoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd.

Het volgen van het juiste onderwijs is van essentieel belang, en psychosociale interventie is noodzakelijk. Daar waar alleen orthopedagogische maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulant voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Volgens de licentie-indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.

Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartfrequentie. Bij het afnemen van de uitgebreide anamnese moeten ook gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden genoteerd, net als comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen in heden en verleden, met plotseling cardiaal/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis. Voorafgaand aan de behandeling moet een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Doorlopende bewaking

De groei, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden bewaakt (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.
- De lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden.
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt.

Patiënten moeten worden bewaakt vanwege het risico van gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Dosistitratie

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart.

Mogelijk zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat-bevattende producten beschikbaar.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaat is 60 mg.

Methylfenidaat is een directe afgifte formulering van methylfenidaat. Start met 5 mg een- of tweemaal daags (bij het ontbijt en bij de lunch) en verhoog wekelijks met 5 tot 10 mg indien nodig. De totale dagelijkse doses dient in verdeelde doses te worden gegeven.

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van het kind te beoordelen (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

Met de behandeling moet worden gestopt als de symptomen na een juiste aanpassing van de dosis gedurende een periode van één maand niet verbeteren. Als paradoxale verergering van de

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

symptomen of andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden gereduceerd of moet de behandeling worden gestaakt.

Volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Ouderen

Methylfenidaat dient niet te worden gebruikt door oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij kinderen jonger dan 6 jaar niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

4.3. Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor methylfenidaathydrochloride of voor één van de hulpstoffen.
- Glaucoom.
- Feochromocytoom.
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5).
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose.
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suicidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis.
- Diagnose met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is.
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd.

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid van langdurige gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. Patiënten die langdurig worden behandeld (dat wil zeggen langer dan 12 maanden) moeten in overeenstemming met de richtlijn in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen. De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, ontweningsverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling.

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van het kind te beoordelen (*bij voorkeur tijdens schoolvakanties*). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Gebruik door volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door ouderen

Methylfenidaat mag niet door oudere patiënten worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat mag niet door kinderen jonger dan 6 jaar worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling overlijden of ventriculaire aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek (bijvoorbeeld electrocardiogram en echocardiogram) worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitations, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met stimulantia moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend, maar gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden bewaakt. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd in een percentielgrafiek.

Het gebruik van methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, **tenzij hierover cardiaal advies is verkregen van de kinderarts (zie rubriek 4.3).**

Plotseling overlijden en reeds bestaande cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen

In relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij kinderen, waarvan sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulantia.

Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

Mogelijk bestaat er een verband tussen misbruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel en plotseling overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Cerebrovasculaire stoornissen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Patiënten met extra risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) moeten nadat behandeling met methylfenidaat is gestart bij elk bezoek op neurologische tekenen en symptomen worden gecontroleerd.

Cerebrale vasculitis lijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op blootstelling aan methylfenidaat. Er zijn weinig aanwijzingen dat het mogelijk is patiënten met een verhoogd risico te identificeren en de initiële aanvang van de symptomen kan de eerste indicatie zijn van een onderliggend klinisch probleem. Een vroege diagnose, gebaseerd op een hoge *index of suspicion* kan het onmiddellijke onthouden van methylfenidaat en een vroege behandeling mogelijk maken. De diagnose moet daarom tijdens behandeling met methylfenidaat bij elke patiënt die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met cerebrale ischemie worden overwogen. Deze symptomen kunnen onder meer bestaan uit ernstige hoofdpijn, een doof gevoel, zwakte, paralyse en een stoornis van de coördinatie, het gezichtsvermogen, het spraakvermogen, het taalgebruik of het geheugen.

Behandeling met methylfenidaat is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale parese.

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. In geval van psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt. Staken van de behandeling kan dan de aangewezen weg zijn.

Verergering van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van methylfenidaat de symptomen van de gedragsstoornis en de gedachtestoornis verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling optredende psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij kinderen en adolescenten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Staken van de behandeling kan de aangewezen weg zijn.

Agressie of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die beginnen met de behandeling met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op de verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen.

Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door een arts worden beoordeeld. Overwogen moet worden of sprake is van een verergering van een onderliggende psychische aandoening en of er een mogelijke causaal verband is met de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en staken van de behandeling met methylfenidaat moet worden overwogen.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Tics

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met de aanvang of verergering van motorische en verbale tics. Ook is melding gemaakt van verergering van het syndroom van Gilles de la Tourette. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Gilles de la Tourette bij kinderen moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Angst, agitatie of spanning

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Klinische evaluatie van angst, agitatie of spanning moet voorafgaan aan het gebruik van methylfenidaat en patiënten moeten **regelmatig tijdens de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van deze symptomen.**

Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaand aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben voor een bipolaire stoornis; een dergelijke screening moet onder meer een gedetailleerde psychische voorgeschiedenis inhouden, inclusief een familiegeschiedenis voor wat betreft suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. **Een zorgvuldige controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie boven 'Psychische stoornissen' en rubriek 4.2). Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet de patiënt hierop worden gecontroleerd.**

Groei

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen is een matig-ernstige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld.

De effecten van methylfenidaat op de uiteindelijke lengte en het uiteindelijke gewicht zijn momenteel nog onbekend en worden onderzocht.

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten die niet zoals mag worden verwacht groeien, langer worden of aankomen kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken.

Epileptische aanvallen

Methylfenidaat moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de convulsieve drempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, bij patiënten met eerdere afwijkingen op het EEG bij afwezigheid van epileptische aanvallen, en in zeldzame gevallen bij patiënten bij wie geen convulsies voorkomen in de voorgeschiedenis en bij wie zich geen EEG-afwijkingen voordoen. Als de frequentie van de epileptische aanvallen toeneemt, of als voor het eerst epileptische aanvallen optreden, moet het gebruik van methylfenidaat worden gestaakt.

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

Patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt vanwege het risico van gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Vanwege de kans op misbruik, verkeerd gebruik of gebruik voor ontspanning moet methylfenidaat met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met een drugs- of alcoholverslaving.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Chronisch misbruik van methylfenidaat kan leiden tot een duidelijke tolerantie en tot psychische afhankelijkheid, wat gepaard gaat met in ernst variërend abnormaal gedrag. Er kunnen duidelijke psychotische episodes optreden, met name als reactie op parenteraal misbruik.

Bij de beslissing over de behandeling van ADHD moet rekening worden gehouden met de leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren voor een alcohol/drugsmisbruikstoornis (zoals comorbide ODD (oppositional-defiant disorder) of een gedragsstoornis en een bipolaire stoornis) en met eerder of huidig alcohol/drugsmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel onstabiele patiënten, zoals patiënten met een verslaving aan drugs of alcohol in de voorgeschiedenis, omdat deze patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

Voor sommige patiënten met een verhoogd risico voor een alcohol/drugsmisbruikstoornis zijn methylfenidaat of andere stimulantia mogelijk niet geschikt en moet behandeling met andere middelen dan stimulantia worden overwogen.

Staken van de behandeling

Na het onderbreken van de behandeling is een zorgvuldige supervisie vereist, omdat de behandeling mogelijk een depressie en chronische overactiviteit heeft gemaskeerd. Bij sommige patiënten kan een langdurige follow-up noodzakelijk zijn.

Na staken van de behandeling als gevolg van misbruik is een zorgvuldige supervisie noodzakelijk omdat een ernstige depressie kan optreden.

Vermoeidheid

Methylfenidaat mag niet worden gebruikt voor preventie of behandeling van normale vermoeidheidsklachten.

Kiezen voor het methylfenidaatpreparaat

De keuze voor een methylfenidaat-bevattend preparaat moet door de behandelend specialist per patiënt worden gemaakt en is afhankelijk van de beoogde duur van het effect.

Geneesmiddelscreening

Bij laboratoriumtests op amfetaminen kan methylfenidaat een vals-positieve uitslag geven, met name bij een immunoassay-screeningstest.

Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie.

Hematologische effecten

De veiligheid van een langdurige behandeling met methylfenidaat is niet volledig bekend. In geval van leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere veranderingen, waaronder die veranderingen die een indicatie zijn voor ernstige nier- of leveraandoeningen, moet staken van de behandeling worden overwogen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is niet bekend hoe methylfenidaat de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van methylfenidaat met andere geneesmiddelen, met name met die met een smal therapeutisch venster.

Methylfenidaat wordt niet in klinisch relevante mate gemetaboliseerd door cytochroom P450. Naar verwachting hebben inductoren of remmers van cytochroom P450 geen relevante invloed op de farmacokinetiek van methylfenidaat. Daar staat tegenover dat de d- en l-enantiomeren van methylfenidaat cytochroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet in relevante mate remmen.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarinebevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers). Bij het starten of stoppen van de behandeling met methylfenidaat kan het noodzakelijk zijn om de dosering van deze reeds gebruikte geneesmiddelen aan te passen en om de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen te bepalen (of de stollingstijden bij gebruik van cumarine).

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

Methylfenidaat kan de werkzaamheid verminderen van geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gebruik van een ander geneesmiddel dat ook de bloeddruk kan verhogen (zie ook de rubrieken over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld (momenteel of binnen de voorgaande twee weken) met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve geneesmiddelen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te nuttigen.

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk optreedt. Als er een operatie is gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

Gebruik met centraal werkende alfa-2-agonisten (zoals clonidine)

Ernstige bijwerkingen, inclusief plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met clonidine. De veiligheid van gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

Gebruik met dopaminergica

Bij toediening van methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van dopaminerge geneesmiddelen, inclusief antipsychotica. Omdat een zeer belangrijke werking van methylfenidaat het verhogen van de extracellulaire dopaminewaarden is, wordt methylfenidaat mogelijk geassocieerd met farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening van directe en indirecte dopamine-agonisten (inclusief DOPA en tricyclische antidepressiva) of van dopamine-antagonisten inclusief antipsychotica.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen.

In spontane verslagen van ziektegevallen is neonatale cardiorespiratoire toxiciteit, met name foetale tachycardie en ademnood, gemeld.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3).

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Het gebruik van methylfenidaat wordt tijdens de zwangerschap niet aanbevolen, tenzij de klinische afweging is gemaakt dat het uitstellen van de behandeling een groter risico voor de zwangerschap inhoudt.

Borstvoeding

Methylfenidaat is aangetroffen in de moedermelk van een vrouw die met methylfenidaat werd behandeld.

Er is een casusverslag van een kind dat een niet-gespecificeerde daling in het gewicht doormaakte tijdens de periode van blootstelling, maar weer herstelde en weer in gewicht toenam nadat de moeder de behandeling met methylfenidaat had gestaakt. Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Besloten moet worden of met het geven van borstvoeding of met de behandeling met methylfenidaat wordt gestopt/van de behandeling wordt afgezien, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van behandeling voor de moeder.

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

Methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen hij mogelijk gevaarlijke activiteiten moet vermijden, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

In de tabel hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van methylfenidaat en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van methylfenidaat en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

Schatting van frequentie:

zeer vaak (≥ 1/10)

vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)

soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)

zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)

zeer zelden (< 1/10.000)

niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend).

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		naso-faryngitis				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura	pancytopenie

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Stofwisselings- en voedingsstoornissen*		anorexia, verminderde eetlust, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (sommolentie)	sedatie, tremor		convulsies, choreoathetische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek, neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk)	cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

Psychische stoornissen*	slape- loosheid, nervositeit	anorexia, affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag	psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suïcidale ideatie*, stemmingsverande- ring, stemmingswisse- lingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, toename van reeds bestaande tics of van het syndroom van Gilles de la Tourette*, hypervigilantie, slaapstoornis	manie*, desoriëntatie, libidostoornis	zelfmoordpo- ging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaan- de aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcen- tratie	waanvoor- stellingen*, gedachte- stoornissen*, verwardheid, verslaving. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellin- gen met directe afgifte
Oogaan- doeningen			diplopie, wazig zien	problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis		
Hartaan- doeningen*		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocardin- farct	supraventri- culaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen , extrasystolen
Bloedvat- aan- doeningen*		hypertensie			cerebrale arthritis en/of occlusie, perifere kou, Raynaud- fenomeen	
Ademha- lingsstelsel-, borstkas- en mediasti- numaan- doeningen		hoesten, faryngolaryngeale pijn	dyspneu			
Maagdarm- stelselaan- doeningen		buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten, die meestal aan het begin van de behandeling beginnen en die kunnen worden verlicht door gelijktijdig voedselinname*, droge mond	obstipatie			
Lever- en		hogere			afwijkende	

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

galaandoeningen		leverenzymwaarden			leverfunctie, inclusief hepatisch coma	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria	angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	hyperhidrose, maculaire huiduitslag, erytheem	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum	
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		artralgie	myalgie, spiertrekkingen		spierkrampen	
Nier- en urineweg-aandoeningen			hematurie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*	pijn op de borst, vermoeidheid		plotseling cardiaal overlijden	borstklachten, hyperpyrexia
Onderzoeken		veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies*	hartgeruis, verhoogde leverenzymwaarde		verhoogde alkalische fosfatase-waarde in bloed, verhoogde bilirubine-waarde in bloed, lagere trombocytentelling, abnormale telling witte bloedcellen	

* Zie rubriek 4.4

4.9. Overdosering

Tekenen en symptomen

Een acute overdosis kan, voornamelijk als gevolg van overstimulatie van het centrale zenuwstelsel en het sympathische zenuwstelsel, resulteren in braken, agitatie, tremoren, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwarring, hallucinaties, delirium, zweten, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, hartkloppingen, cardiale aritmieën, hypertensie, mydriasis en droogheid van de slijmvliezen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar.

De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. Als de tekenen en symptomen niet te ernstig zijn en als de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden gelegeerd door het opwekken van braken of door maagspoeling. Voordat een maagspoeling wordt verricht, moeten de eventueel aanwezige agitatie en epileptische aanvallen onder controle zijn en moeten de luchtwegen worden beschermd. Andere maatregelen voor ontgiftiging van de maag zijn onder meer toediening van actieve kool en een purgeermiddel. In geval van ernstige intoxicatie moet een zorgvuldig getitreerde dosis benzodiazepine worden gegeven voordat een maagspoeling wordt verricht.

Intensieve zorg moet beschikbaar zijn voor het handhaven van een adequate circulatie en respiratoire uitwisseling; externe koelprocedures kunnen nodig zijn voor behandeling van hyperpyrexie.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Psychostimulantia, middelen voor ADHD en noötropica, centraal werkzame sympathicomimetica: methylfenidaat
ATC code: N06B A04

Werkingsmechanisme:

Methylfenidaat HCl heeft een milde stimulerende werking op het centraal zenuwstelsel (CZS) met meer prominente effecten op mentale activiteiten dan op motorische activiteiten. De werking bij de mens wordt nog niet volledig begrepen maar het wordt gedacht dat het de heropname van noradrenaline en dopamine in de presynaptische neuron blokkeert en het vrijgeven van deze monoamines in de extraneuronale ruimte verhoogt. Methylfenidaat is een racemisch mengsel wat bestaat uit de d- en de l-isomeren.

Het mechanisme waardoor methylfenidaat zijn mentale en gedragseffecten bij kinderen uitoefent is niet duidelijk vastgesteld, noch is er overtuigend bewijs voorhanden dat deze effecten betrekking hebben op de conditie van het centraal zenuwstelsel.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De actieve stof, methylfenidaathydrochloride, wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd vanuit de tabletten. Als gevolg van het sterke first-pass metabolisme bedraagt de systemische beschikbaarheid slechts ca. 30% van de ingenomen hoeveelheid. Inname samen met voedsel versnelt de absorptie, maar heeft geen invloed op de totale geabsorbeerde hoeveelheid. Piek plasma concentraties van ongeveer 9 ng/ml worden gemiddeld 1-2 uur na toediening bereikt. De piek plasma concentraties kunnen echter per persoon enorm verschillen. De oppervlakte onder de plasma concentratie curve (AUC) en de piek plasma concentratie (C_{max}), zijn evenredig aan de toegediende dosis.

Distributie:

In het bloed worden methylfenidaat en zijn metaboliëten verspreid in het plasma (57%) en de erythrocyten (43%). Methylfenidaat en zijn metaboliëten binden zich slechts voor een klein deel aan plasma-eiwitten (10-33%). Het schijnbare verdelingsvolume is berekend op 15,2 liter/kg.

Biotransformatie:

De biotransformatie van methylfenidaat is snel en uitgebreid. De piek plasma concentratie van 2-fenyl-2-piperidylazijnzuur (PPAA) wordt ongeveer 2 uur na toediening van methylfenidaat bereikt en is 30-50 keer zo hoog dan die van de ongewijzigde stof. De halfwaardetijd van PPAA is grotfweg

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

twee keer zo lang als die van methylfenidaat en de gemiddelde systemische klaring is 0,17 liter/uur/kg. Van de gehydroxyeerde metabolieten (bijv. hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn slechts kleine hoeveelheden gedetecteerd. De therapeutische activiteit lijkt voornamelijk te worden veroorzaakt door de moederstof.

Eliminatie:

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 2 uur en de systemische klaring is 10 liter/uur/kg. Het voornaamste deel van de dosis wordt met de urine uitgescheiden en een klein deel met de feces in de vorm van metabolieten. Onveranderd methylfenidaat komt slechts in kleine hoeveelheden in de urine terecht. Het overgrote deel van de dosis wordt als PPAA met de urine uitgescheiden.

Kenmerken bij 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 met een normale nierfunctie duiden erop dat uitscheiding via de nieren van onveranderd methylfenidaat nauwelijks minder wordt wanneer er sprake is van een verstoorde nierfunctie. De uitscheiding via de nieren van PPAA zou echter verminderd kunnen zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen werd alleen bij de mannetjes een hoger aantal maligne levertumoren waargenomen. De significantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Methylfenidaat had geen invloed op het reproductievermogen of de fertiliteit bij lage veelvoud van de klinische dosis.

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

Methylfenidaat wordt niet als teratogeen beschouwd bij ratten en konijnen. Foetale toxiciteit (dat wil zeggen overlijden van alle jongen) en maternale toxiciteit werden bij matернаal toxische doses bij ratten opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose (E460i)
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Methylfenidaat HCl 5 mg, tabletten: 3 jaar
Methylfenidaat HCl 10 mg, tabletten: 5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
Methylfenidaat HCl 5 en 10 mg, tabletten

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 20, 30, 40, 50 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

LABORATORIOS RUBIÓ, S.A.
Industria, 29 – Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal – Barcelona
Spanje

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 29553 Methylfenidaat HCl 5 mg, tabletten
RVG 29554 Methylfenidaat HCl 10 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2004
Datum hernieuwing van de vergunning: 13 januari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.1 t/m 4.9, 5.1, 5.3 en 9:

1 december 2010