

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat XR EG 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat XR EG 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat XR EG 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat XR EG 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat XR EG 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat XR EG 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methylfenidaat XR EG 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 8,65 mg methylfenidaat als 10 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat XR EG 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 17,3 mg methylfenidaat als 20 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat XR EG 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 25,95 mg methylfenidaat als 30 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat XR EG 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 34,6 mg methylfenidaat als 40 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat XR EG 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 43,25 mg methylfenidaat als 50 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat XR EG 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 51,9 mg methylfenidaat als 60 mg methylfenidaathydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met gereguleerde afgifte.

Methylfenidaat XR EG 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een wit kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "10" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $15,90 \pm 0,30$ mm, maat 3.

Methylfenidaat XR EG 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een ivoorkleurig kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "20" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $15,90 \pm 0,30$ mm, maat 3.

Methylfenidaat XR EG 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een geel kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "30" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $18,00 \pm 0,30$ mm, maat 2.

Methylfenidaat XR EG 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een lichtoranje kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "40" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $19,40 \pm 0,30$ mm, maat 1.

Methylfenidaat XR EG 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een oranje kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "50" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $21,70 \pm 0,30$ mm, maat 0.

Methylfenidaat XR EG 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige langwerpige harde capsule met een oranjerood kapje en een witte romp waarop met zwarte inkt "60" is gedrukt, gevuld met witte tot gebroken witte ronde pellets. Lengte van de capsule: $21,70 \pm 0,30$ mm, maat 0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten tot 18 jaar in gevallen waarbij uitsluitend remediërende maatregelen onvoldoende blijken te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld volgens de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10 en op basis van een volledige anamnese en evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van een 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 van 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 de beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet gebaseerd zijn 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 doorgaans noodzakelijk. Daar waar alleen remediërende maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulant voor te schrijven gebaseerd zijn 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methylfenidaat XR EG wordt gedeeltelijk direct afgegeven (30% van de dosis) en gedeeltelijk gereguleerd afgegeven (70% van de dosis). Daardoor wordt met Methylfenidaat XR EG 10 mg een onmiddellijke afgifte van 3 mg en een vertraagde afgifte van 7 mg methylfenidaathydrochloride bereikt. Het gedeelte dat van iedere dosis vertraagd wordt afgegeven is bedoeld voor het handhaven van een behandelingsrespons gedurende de namiddag, zodat een dosis op de middag niet nodig is. Het is bedoeld om te zorgen voor therapeutische plasmaspiegels gedurende een periode van ongeveer 8 uur, wat overeenkomt met een schooldag en niet een volledige dag (zie rubriek 5.2). Bijvoorbeeld: 20 mg Methylfenidaat XR EG is bedoeld ter vervanging van 10 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte bij het ontbijt en 10 mg hiervan bij de lunch.

Pediatrische patiënten (kinderen (van 6 jaar en ouder) en adolescenten):

- **De behandeling moet worden opgestart 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, en 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, psychische gesteldheid en cardiovasculaire status moeten continu worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

- De bloeddruk en hartfrequentie moeten bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentiele grafiek 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 moet bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd.

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

Dosistitratie

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart. Dit kan in het algemeen worden bereikt door gebruik te maken van een vorm met onmiddellijke afgifte, verdeeld in meerdere doses. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 5 mg een- of tweemaal daags (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij de lunch). Aan de hand van de verdraagbaarheid en de waargenomen mate van effectiviteit kan, indien noodzakelijk, de dagelijkse dosis wekelijks worden verhoogd in stappen van 5-10 mg. Indien de behandelend arts van mening is dat met tweemaal daagse toediening kan worden gestart, maar als deze tweemaal daagse toediening niet haalbaar is, kan vanaf het begin van de behandeling Methylfenidaat XR EG 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte.

De maximale dagelijkse dosis methylfenidaathydrochloride is 60 mg.

Voor doses die met deze sterkte niet mogelijk of praktisch zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar.

Patiënten die op dit moment methylfenidaat gebruiken

Patiënten die zijn ingesteld op methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op een in milligram equivalente dagelijkse dosis van Methylfenidaat XR EG.

Methylfenidaat XR EG dient 's ochtends voor het ontbijt te worden gegeven.

Methylfenidaat XR EG dient niet te laat in de ochtend te worden ingenomen omdat het slaapstoornissen kan veroorzaken. Als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de late namiddag of avond afneemt, kunnen de gedragsstoornissen en/of inslaapproblemen opnieuw optreden. De inname van een lage dosis methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte laat op de dag kan dit probleem helpen oplossen. In dat geval zou men kunnen overwegen dat adequate symptoomcontrole bereikt zou kunnen worden met een regime van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De voor- en nadelen van een kleine dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte in de avond versus inslaapproblemen moeten worden overwogen.

De behandeling met langwerkend methylfenidaat mag niet worden voortgezet als aan het eind van de dag een aanvullende dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte vereist is, tenzij bekend is dat dezelfde extra dosis ook noodzakelijk was bij een conventioneel regime met een equivalente dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte verdeeld over het ontbijt en de lunch. Het regime met de laagste totale dagelijkse dosis waarmee voldoende symptoomcontrole wordt bereikt, dient te worden gebruikt.

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden) bij kinderen (≥ 6 jaar) en adolescenten (< 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen en adolescenten zijn in gecontroleerde klinische studies niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. De behandeling met methylfenidaat bij ADHD 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 de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel voor de individuele patiënt 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 het gebruik van methylfenidaat te onderbreken 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 correcte aanpassing van de dosis gedurende een periode van een maand niet verbeteren. Als paradoxale verergering van de symptomen optreedt of als er andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden verlaagd of moet de behandeling worden gestaakt.

Volwassenen

Methylfenidaat XR EG is niet goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Bijzondere populaties

Ouderen

Methylfenidaat XR EG mag niet worden gebruikt bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules mogen in hun geheel met wat vloeistof worden ingenomen. Het is ook mogelijk om de capsule te openen en de inhoud ervan over een kleine hoeveelheid (eetlepel) zacht voedsel (bv. appelmoes) te strooien; dit mag niet worden bewaard voor later gebruik en inname dient direct te gebeuren. Na inname van de bestrooide appelmoes moet wat vloeistof, bv. water, worden gedronken. De capsules en de inhoud ervan mogen niet worden geplet of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde 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 op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose of voorgeschiedenis van 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 pectoris, hemodynamisch significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanaloopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen)
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden)

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen en adolescenten zijn in gecontroleerde klinische studies niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. De behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. Patiënten die langdurig worden behandeld (d.w.z. langer dan 12 maanden) moeten volgens de richtlijn in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei (kinderen), gewicht, 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, ontwenningverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling.

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel voor de individuele patiënt 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 het gebruik van methylfenidaat te onderbreken om de toestand van de patiënt te beoordelen (voor kinderen gebeurt dit bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Volwassenen

Methylfenidaat XR EG is niet geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid van Methylfenidaat XR EG zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat XR EG mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van methylfenidaat 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 plotse hartdood, onverklaard overlijden of maligne aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader gespecialiseerd onderzoek worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitaties, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met methylfenidaat moeten onmiddellijk een gespecialiseerde cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat patiënten die methylfenidaat kregen vaker veranderingen van meer dan 10 mmHg in systolische en diastolische bloeddruk vertoonden dan de controlegroep. 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 gecontroleerd. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd in een percentiele grafiek.

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

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

Bij gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij kinderen, van wie sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico op plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij patiënten met bekende structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij gevoeliger kunnen zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulantia.

Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

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

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 de 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 stoornissen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. Voorafgaand aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moet de patiënt worden gescreend op reeds bestaande psychische stoornissen en moet de familiegeschiedenis hiervan worden beoordeeld (zie rubriek 4.2). In geval van nieuw optredende psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische stoornis mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van psychische stoornissen moet bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd. Staken van de behandeling kan dan aangewezen zijn.

Verergering van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan de 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 patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de anamnese kunnen door methylfenidaat in gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband bestaat met het gebruik van methylfenidaat. Staken van de behandeling kan dan aangewezen zijn.

Agressie of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die worden behandeld met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen, ermee rekening houdende dat op- of neerwaartse titratie gepast kan zijn. Onderbreking van de behandeling kan worden overwogen.

Suïcidale neigingen

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

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 dosisaanpassing 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

Voorzichtigheid is met name geboden bij gebruik van methylfenidaat 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 lopen op 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 'Psychische stoornissen' hierboven en rubriek 4.2). Bij elke dosisaanpassing 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-ernstig achterblijvende gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld (zie rubriek 4.8).

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 gecontroleerd: 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 de behandeling te onderbreken.

Tics

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met de aanvang of verergering van motorische en verbale tics. Ook is melding gemaakt van verergering van het gilles-de-la-tourettesyndroom (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld en een klinische evaluatie van de patiënt voor tics of het gilles-de-latourettesyndroom 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 dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Epileptische aanvallen

Methylfenidaat moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de convulsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, bij patiënten met eerdere afwijkingen op het EEG zonder epileptische aanvallen, en in zeldzame gevallen bij patiënten bij wie geen convulsies voorkomen in de voorgeschiedenis en bij wie geen afwijkingen op het EEG te zien zijn. 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 gecontroleerd vanwege het risico op gebruik van methylfenidaat voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik.

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

Chronisch misbruik van methylfenidaat kan leiden tot 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 drugsmisbruikstoornis (zoals comorbide oppositioneel-opstandige stoornis of gedragsstoornis en bipolaire stoornis) en met eerder of huidig drugsmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel onstabiele patiënten, zoals patiënten met een drugs- of alcoholverslaving in de anamnese, omdat deze patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

Voor sommige patiënten met een verhoogd risico op drugsmisbruik zijn methylfenidaat of andere stimulantia mogelijk niet geschikt en moet behandeling met andere middelen dan stimulantia worden overwogen.

Staken van de behandeling

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

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

Vermoeidheid

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

Keuze van het methylfenidaatpreparaat

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

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nier- 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 veranderingen die een indicatie zijn voor ernstige nier- of leveraandoeningen, moet staken van de behandeling worden overwogen.

Priapisme

Aanhoudende en pijnlijke erecties zijn gemeld in samenhang met methylfenidaat bevattende geneesmiddelen, vooral in samenhang met een wijziging in het behandelingschema voor methylfenidaat. Patiënten die abnormaal aanhoudende of frequente en pijnlijke erecties krijgen, moeten onmiddellijk medische hulp inroepen.

Verhoogde intraoculaire druk en glaucoom

Er zijn meldingen van gevallen waarin behandeling met methylfenidaat gepaard ging met verhoogde intraoculaire druk (IOD) en glaucoom (waaronder open-kamerhoek-glaucoom en kamerhoekblok-glaucoom) (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts als ze symptomen ervaren die op verhoogde IOD of glaucoom wijzen. Bij een toenemende IOD dient er een oogarts te worden geraadpleegd en te worden overwogen om de behandeling met methylfenidaat te stoppen (zie rubriek 4.3). Het wordt aanbevolen om bij patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde IOD regelmatig oogheelkundige controles uit te voeren

Geneesmiddelscreening

Bij laboratoriumtests op amfetaminen kan dit methylfenidaat bevattend geneesmiddel een fout-positieve uitslag opleveren, met name bij een immunoassay-screeningstest.

Waarschuwing betreffende doping

Atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een positieve reactie kan veroorzaken bij dopingtests.

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 geneesmiddelen 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.

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarine bevattende 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 dosis 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).

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die (momenteel of in de voorgaande 2 weken) worden/werden behandeld met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

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. Bij zeer hoge alcoholconcentraties kan het kinetische profiel veranderen naar een meer onmiddellijke afgifte-gelijkend patroon.

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)

De veiligheid op lange termijn 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 dopamineagonisten (inclusief DOPA en tricyclische antidepressiva) of van dopamineantagonisten, inclusief antipsychotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens afkomstig van een cohortonderzoek met in totaal ongeveer 3.400 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren, duiden niet op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen. Hartafwijkingen kwamen iets vaker voor (gepooled aangepast relatief risico, 1,3; 95% BI, 1,0-1,6), overeenkomend met 3 extra zuigelingen die geboren worden met een aangeboren hartafwijking per 1.000 vrouwen die methylfenidaat krijgen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, ten opzichte van niet-blootgestelde zwangerschappen.

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

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

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 één casusverslag van een zuigeling die 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.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met methylfenidaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid. In dierstudies zijn geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid gezien.

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 hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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 onderstaande tabel worden alle bijwerkingen weergegeven die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van methylfenidaat. Als

de frequenties van de bijwerkingen van Methylfenidaat XR EG en die van de andere methylfenidaatformuleringen van elkaar verschilden, werd de hoogste frequentie van beide databanken gebruikt.

Frequenties:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer zelden	(< 1/10.000)
Niet bekend	(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Vaak	Nasofaryngitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie, anemie, trombocytopenische purpura
Niet bekend	Pancytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	Overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen*</i>	
Vaak	Anorexia, verminderde eetlust, matig-ernstig achterblijvende gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*
<i>Psychische stoornissen*</i>	
Zeer vaak	Insomnia, nervositeit
Vaak	Anorexia, affectlabiliteit, agressie*, agitatie, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag*, bruxisme [§]
Soms	Psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, woede, suïcidale ideatie*, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, toename van reeds bestaande tics of van het Gilles-de-la-tourettesyndroom*, hypervigilantie, slaapstoornis
Zelden	Manie*, desoriëntatie, libidostoornis, Obsessief-compulsieve stoornis (inclusief trichotillomanie en dermatillomanie)
Zeer zelden	Zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard*, abnormale gedachten, apathie
Niet bekend	Waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logorroë
Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij preparaten met onmiddellijke afgifte	

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak Vaak Soms Zeer zelden Niet bekend	Hoofdpijn Duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, somnolentie Sedatie, tremor Convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek, maligne neurolepticasyndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen kregen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk) Cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrale artritis, cerebrale occlusie en cerebrovasculaire accidenten), grand mal convulsies*, migraine, dysfemie
<i>Oogaandoeningen</i>	
Soms Zelden Niet bekend	Diplopie, wazig zien, droog oog*** Problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis Verhoogde intraoculaire druk, glaucoom
<i>Hartaandoeningen</i>	
Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Aritmie, tachycardie**, palpitaties Pijn op de borst Angina pectoris Hartstilstand, myocardinfarct Supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen
<i>Bloedvataandoeningen*</i>	
Vaak Zeer zelden	Hypertensie Cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou, fenomeen van Raynaud
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak Soms Niet bekend	Hoesten, faryngolaryngeale pijn Dyspneu Epistaxis
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak Soms	Buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten en braken, droge mond Constipatie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms Zeer zelden	Hogere leverenzymwaarden Afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria Angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen Hyperhidrose, maculaire huiduitslag, erytheem Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak	Artralgie

Soms Zeer zelden	Myalgie, spiertrekkingen Spierkrampen
Niet bekend	Trismus [§]
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms	Hematurie
Niet bekend	Incontinentie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Zelden Niet bekend	Gynaecomastie Priapisme, toegenomen erecties, aanhoudende erectie, erectiele disfunctie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak Soms Zeer zelden Niet bekend	Pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen* Pijn op de borst, vermoeidheid Plotseling cardiaal overlijden* Borstklachten, hyperpyrexie
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak Soms Zeer zelden	Veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies* Hartgeruis*, verhoogde leverenzymwaarden Verhoogde alkalische fosfatasewaarde in het bloed, verhoogde bilirubinewaarde in het bloed, lagere trombocytentelling, abnormale telling witte bloedcellen

* Zie rubriek 4.4.

** Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die werden gemeld met een hogere frequentie dan bij kinderen en adolescenten

*** De frequentie berust op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassenen en niet op gegevens uit klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten; kan ook met betrekking tot kinderen en adolescenten relevant zijn

§ Op basis van de frequentie die is berekend in onderzoeken naar ADHD bij volwassenen (er werden geen gevallen gemeld in de pediatrie onderzoeken).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – www.fagg.be

Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methylfenidaat uit formuleringen met langdurige werking.

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, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, blozen,

hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, palpitations, cardiale aritmieën, hypertensie, mydriase en droogheid van de slijmvliezen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar.

De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen zelfverwonding en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden verergeren. Als de tekenen en symptomen niet te ernstig zijn en de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden gelegeed 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 om de darm te ontgiften zijn onder meer toediening van geactiveerde kool en een laxatief. 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 extracorporale hemodialyse bij een overdosis methylfenidaat is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, psychostimulantia, middelen die worden gebruikt bij ADHD en noötropica, centraal werkende sympathicomimetica

ATC-code: N06BA04

Methylfenidaat XR EG is een racemaat bestaande uit een 1:1 mengsel van d-methylfenidaat en l-methylfenidaat.

Werkingsmechanisme

Methylfenidaat heeft een licht stimulerende werking op het CZS, met een meer uitgesproken effect op de psychische dan op de motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme bij de mens is nog niet helemaal bekend, maar er wordt aangenomen dat de effecten zijn toe te schrijven aan corticale stimulatie en mogelijk aan stimulatie van het reticulair activerend systeem.

In een hoofdonderzoek met 327 gerandomiseerde proefpersonen kregen 318 proefpersonen tussen 6 en 12 jaar ten minste één dosis van de studiemedicatie. De resultaten van de IOWA beoordelingschaal van Conner, het door de onderwijzers gedurende de schooldag beoordeelde primaire eindpunt voor wat betreft werkzaamheid, lieten voor de per protocol behandelde patiënten de volgende resultaten zien (279 patiënten behandeld gedurende 21 dagen):

	Placebo (N = 39) ^a	Methylfenidaat met onmiddellijke afgifte (N = 120) ^b	Methylfenidaat met gereguleerde afgifte (N = 120)
Gemiddeld uitgangsniveau (standaarddeviatie)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Dag 21/Staken toediening			
Kleinste	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)

kwadratengemiddelde (standaardfout)			
95% BI	6,69; 8,66	3,71; 4,84	3,98; 51,0
Vershil t.o.v. placebo	-	-3,4	-3,1
95% BI voor het verschil	-	-4,53; -2,26	-4,26; -2,00
P-waarde ^c	-	< 0,001	< 0,001
Vershil t.o.v. methylfenidaat met onmiddellijke afgifte	-		-0,3
Lagere limiet 97,5% BI voor het verschil	-		-1,06
^a N = 38 op dag 7; ^b N = 118 op dag 7; ^c De behandelde groepen werden vergeleken door middel van ANCOVA covariantie analyse, met effecten van de behandeling en uitgangsniveau als covarianten.			

In tegenstelling tot deze resultaten voor de primaire werkzaamheidsmaat werden voor de secundaire werkzaamheidsvariabele van de Parent IOWA beoordelingschaal van Conner verschillen waargenomen tussen de groep die methylfenidaat met gereguleerde afgifte kreeg en de groep die methylfenidaat met onmiddellijke afgifte kreeg. Dit beruiste op beoordelingen later op de avond; dit duidt erop dat later op de dag de werkzaamheid van methylfenidaat met gereguleerde afgifte wat afneemt ten opzichte van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. Zie ook rubriek 5.2 en rubriek 4.2.

Het mechanisme waarmee methylfenidaat bij kinderen effecten uitoefent op de psyche en het gedrag is nog niet volledig vastgesteld, noch is er een duidelijk bewijs dat aantoont hoe deze effecten gerelateerd zijn aan de conditie van het centrale zenuwstelsel. Aangenomen wordt dat het de heropname van norepinefrine en dopamine in het presynaptische neuron remt en dat het de afgifte van deze monoaminen in de synaptische ruimte doet stijgen. Methylfenidaat is een racemisch mengsel van de d- en l-threo-enantiomeren van methylfenidaat. De d-enantiomeer is farmacologisch meer actief dan de l-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat XR EG heeft een plasmaprofiel waaruit blijkt dat de werkzame stof in twee fasen vrijkomt, met een aanvankelijk steile, stijgende helling die vergelijkbaar is met methylfenidaat met onmiddellijke afgifte, en een tweede stijgend gedeelte na ongeveer 3 uur, gevolgd door een geleidelijke vermindering.

De maximale plasmaconcentraties van ongeveer 40 nmol/liter (11 ng/ml) worden gemiddeld 1 tot 2 uur na toediening van 0,30 mg/kg bereikt. De maximale plasmaconcentraties kunnen per persoon echter aanzienlijk verschillen.

Na 1,5 uur varieerden de concentraties van 3,2 tot 13,3 ng/ml, met een gemiddelde van 7,7 ng/ml. Bij de meeste proefpersonen resulteerde 4,5 uur na de toediening de tweede fase van afgifte in een tweede waargenomen maximale concentratie, waarbij de waargenomen concentraties varieerden van 4,9 tot 15,5 ng/ml, met een gemiddelde van 8,2 ng/ml. De toediening van een vorm met verlengde afgifte bij het ontbijt, in plaats van twee tabletten met onmiddellijke afgifte (bij het ontbijt en de lunch), kan van methylfenidaat de dalwaarde voor de lunch en de piek na de lunch verminderen en aan het einde van de schooldag kunnen de plasmaspiegels lager zijn. Gegevens uit klinisch onderzoek duiden erop dat, vergeleken met een conventionele behandeling met methylfenidaat onmiddellijke afgifte, de afwijkende farmacokinetische profielen bij sommige patiënten gedurende de dag kunnen leiden tot een afwijkend gedragspatroon en verminderde symptoomcontrole. Vooral in de late middag en vroeg op de avond kan er sprake zijn van een vermindering in de controle van de symptomen (zie rubriek 5.1). Bij het bepalen van de individuele behoeften dient met deze verschillen rekening te worden gehouden.

Zowel de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) als de maximale plasmaconcentratie zijn proportioneel aan de dosis.

Effecten van voedsel

Gelijktijdige inname met voedsel met een hoog vetgehalte vertraagt de absorptie (T_{max}) met ongeveer 1 uur en verhoogt de maximale concentratie (C_{max}) met ongeveer 30% en de geabsorbeerde hoeveelheid (AUC) met ongeveer 17%.

Toediening van korrels

De C_{max} , T_{max} en AUC na toediening van de korrelige inhoud van Methylfenidaat XR EG capsules zijn gelijk (bio-equivalent) aan die van de intacte capsule. De Methylfenidaat XR EG capsules mogen daarom in hun geheel worden doorgeslikt of de capsule mag worden opengemaakt en de inhoud ervan mag worden uitgestrooid over wat appelmoes of ander gelijksoortig zacht voedsel. Dit mengsel dient meteen, zonder kauwen, doorgeslikt te worden.

Leeftijd

Bij kinderen jonger dan 7 jaar is de farmacokinetiek van Methylfenidaat XR EG niet onderzocht.

Systemische beschikbaarheid

Door een sterk first-pass metabolisme bedraagt de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11 tot 51%) van de dosis.

Distributie

In het bloed worden methylfenidaat en de metabolieten ervan verspreid in het plasma (57%) en de rode bloedcellen (43%). Methylfenidaat en zijn metabolieten binden zich slechts in geringe mate aan plasma-eiwitten (10 tot 33%). Het schijnbare distributievolume is berekend op ongeveer 13,1 liter/kg.

Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma uitgescheiden met een gemiddelde halfwaardetijd van 2 uur en de berekende gemiddelde systemische klaring bedraagt 10 liter/u/kg.

Binnen 48 tot 96 uur wordt 78 tot 97% van de toegediende dosis met de urine uitgescheiden en 1 tot 3% in de vorm van metabolieten in de feces.

Het overgrote deel van de dosis wordt als 2-fenyl-2-piperidylazijnzuur (PPAA, 60 tot 86%) met de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en muizen werd alleen bij de mannelijke muizen 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 veelvouden 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 (d.w.z. overlijden van alle jongen) en maternale toxiciteit werden bij matернаal toxische doses bij ratten opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Dibutylsebaaat
Povidon (K30)
Talk

Omhuysel van de capsule

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172) (enkel in Methylfenidaat XR EG 20 mg, 30 mg, 40 mg en 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)
Rood ijzeroxide (E172) (enkel in Methylfenidaat XR EG 40 mg, 50 mg en 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)

Drukinkt

Shellak glansmiddel (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyetheen met kindveilige schroefdoppen van polypropreen die een polypropyleen droogmiddel bevatten.

Verpakkingsgrootte:
28, 30, 50, 60, 100 harde capsules.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Methylfenidaat XR EG 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571760

Methylfenidaat XR EG 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571777

Methylfenidaat XR EG 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571786

Methylfenidaat XR EG 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571795

Methylfenidaat XR EG 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571804

Methylfenidaat XR EG 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte: BE571813

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 oktober 2020

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: xx/2025.

Datum van herziening van de tekst: 08/2025.