

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat Retard Sandoz 18 mg tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat Retard Sandoz 36 mg tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat Retard Sandoz 54 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 18 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 5,99 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 0,34 mmol (7,8 mg) natrium.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 36 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8,01 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 0,68 mmol (15,6 mg) natrium.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 54 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 6,42 mg lactose (onder de vorm van monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

18 mg tabletten met verlengde afgifte:

Lichtgele, ronde filmomhulde tablet (diameter 8 mm) met een afgifteopening (zichtbaar, rond gaatje) aan één kant.

36 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte, ronde filmomhulde tablet (diameter 10 mm) met een afgifteopening (zichtbaar, rond gaatje) aan één kant.

54 mg tabletten met verlengde afgifte:

Rode, ronde filmomhulde tablet (diameter 10 mm) met een afgifteopening (zichtbaar, rond gaatje) aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aandachtsstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

Methylfenidaat Retard Sandoz is geïndiceerd in het kader van een breed behandelingsprogramma voor aandachtsstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder als niet-medicamenteuze maatregelen alleen niet blijken te volstaan.

De behandeling moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts of een psychiater voor kinderen en adolescenten.

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij kinderen

De diagnose moet worden gesteld volgens de huidige DSM-criteria of ICD-richtlijnen en moet worden gebaseerd op een volledige geschiedenis en evaluatie van de patiënt. Bevestiging door derden is wenselijk en de diagnose mag niet louter en alleen op basis van het bestaan van één of meer symptomen worden gesteld.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend en er bestaat dan ook geen specifieke diagnostische test. Een goede diagnose stoeit op het gebruik van medische en gespecialiseerde psychologische, educatieve en sociale middelen.

Een breed behandelingsprogramma omvat typisch psychologische, educatieve en sociale maatregelen evenals farmacotherapie en heeft tot doel de stabilisering van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals een chronische geschiedenis van beperkt aandachtsvermogen, verstrooibaarheid, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische tekenen en een abnormaal eeg. Het leren kan al dan niet verstoord zijn.

Een behandeling met methylfenidaat is niet geschikt voor alle kinderen met ADHD. De beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet worden gebaseerd op een zeer grondige evaluatie van de ernst en het chronische karakter van de symptomen van het kind, rekening houdende met zijn leeftijd.

Een geschikte leeromgeving is essentieel en doorgaans is een psychosociale interventie noodzakelijk. Als die maatregelen alleen onvoldoende blijken te zijn, moet de beslissing om een stimulerend middel voor te schrijven worden gebaseerd op een grondige evaluatie van de ernst van de symptomen van het kind. Methylfenidaat moet altijd worden gebruikt conform de goedgekeurde indicatie en de voorschrijfinformatie/diagnostische richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die gespecialiseerd is in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts of een psychiater voor kinderen en adolescenten.

Screening voor de behandeling

Voor dit geneesmiddel wordt voorgeschreven, moet de cardiovasculaire toestand van de patiënt (met inbegrip van bloeddruk en hartfrequentie) worden geëvalueerd. Er moet een uitgebreide anamnese worden afgenomen met aandacht voor de concomiterende geneesmiddelen, de vroegere en huidige comorbide medische en psychiatrische aandoeningen of symptomen, een familiale voorgeschiedenis van plotselinge cardiale/onverklaarde dood en een nauwkeurige registratie van de lichaamslengte en het gewicht voor behandeling op een groeikaart (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verdere monitoring

De groei, de psychiatrische en de cardiovasculaire toestand moeten continu worden gevolgd (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en de pols moeten bij elke aanpassing van de dosering en daarna minstens om de 6 maanden worden genoteerd op een percentielkaart;
- De lichaamslengte, het gewicht en de eetlust moeten minstens om de 6 maanden worden genoteerd en bijgehouden op een groeikaart;

- De patiënt moet worden gecontroleerd op het optreden van *nieuwe* psychiatrische stoornissen of een verergering van een bestaande psychiatrische stoornis telkens als de dosering wordt aangepast en daarna minstens om de 6 maanden en bij elke visite.

De patiënten moeten worden gevolgd op het risico op recreatief gebruik, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Dosistitratie

Een zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij het starten van de behandeling met methylfenidaat. Daarbij moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis.

Voor degenen die doseringen tussen de 18 mg en 36 mg willen voorschrijven, is een doseringssterkte van 27 mg verkrijgbaar bij andere farmaceutische bedrijven.

Mogelijk zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaatbevattende producten beschikbaar.

De dosis mag met 18 mg per keer worden aangepast. Over het algemeen mag de dosis ongeveer om de week worden aangepast.

De maximale dagdosis van Methylfenidaat Retard Sandoz is 54 mg.

Dosering

Patiënten die nog niet eerder methylfenidaat hebben gekregen

Methylfenidaat Retard Sandoz is wellicht niet bij alle kinderen met een ADHD-syndroom geïndiceerd. Lagere doseringen van kortwerkende methylfenidaatpreparaten kunnen voldoende zijn om patiënten te behandelen die nog geen methylfenidaat krijgen. De behandelende arts moet de dosis zorgvuldig titreren om onnodig hoge doseringen van methylfenidaat te vermijden. De aanbevolen startdosering van Methylfenidaat Retard Sandoz voor patiënten die momenteel geen methylfenidaat innemen, of patiënten die andere stimulantia innemen dan methylfenidaat, is 18 mg eenmaal per dag.

Patiënten die momenteel methylfenidaat gebruiken

De aanbevolen dosering van Methylfenidaat Retard Sandoz bij patiënten die momenteel methylfenidaat driemaal per dag innemen in een dosering van 15 tot 45 mg/dag, wordt weergegeven in tabel 1. De aanbevelingen voor de dosering zijn gebaseerd op het huidige toedieningsschema en het klinische oordeel.

TABEL 1

Aanbevolen dosisconversie van een andere behandeling met methylfenidaathydrochloride –indien beschikbaar- naar Methylfenidaat Retard Sandoz

Vroegere dagdosering van methylfenidaathydrochloride	Aanbevolen dosering van Methylfenidaat Retard Sandoz
5 mg methylfenidaat driemaal per dag	18 mg eenmaal per dag
10 mg methylfenidaat driemaal per dag	36 mg eenmaal per dag
15 mg methylfenidaat driemaal per dag	54 mg eenmaal per dag

Als er geen verbetering wordt waargenomen na een geschikte aanpassing van de dosering gedurende een periode van één maand, moet het geneesmiddel worden stopgezet.

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

De veiligheid en de werkzaamheid van een langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch geëvalueerd in gecontroleerde studies. Een behandeling met methylfenidaat mag niet en hoeft niet van onbepaalde duur te zijn. De behandeling met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten wordt gewoonlijk stopgezet tijdens of na de puberteit. Artsen die methylfenidaat gedurende lange tijd (langer dan 12 maanden) willen gebruiken bij patiënten met ADHD, moeten het nut van het geneesmiddel op lange termijn bij elke patiënt afzonderlijk periodiek opnieuw evalueren met proefperioden zonder medicatie om na te gaan hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Het wordt aanbevolen methylfenidaat minstens één keer per jaar te onderbreken om

de toestand van het kind te evalueren (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden als het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt stopgezet.

Verlaging van de dosering en stopzetting

De behandeling moet worden stopgezet als de symptomen niet verbeteren na een geschikte aanpassing van de dosis over een periode van één maand. Als de symptomen paradoxaal verergeren of als er andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden verlaagd of moet methylfenidaat worden stopgezet.

Speciale populaties

Volwassenen

Bij adolescenten bij wie de symptomen tot op volwassen leeftijd aanhouden en bij wie de behandeling duidelijk voordeel heeft opgeleverd, kan het aangewezen zijn de behandeling op volwassen leeftijd voort te zetten. Echter, bij volwassenen een behandeling starten met methylfenidaat is niet aangewezen (zie rubriek 5.1).

Oudere mensen

Methylfenidaat mag niet worden gebruikt bij oudere mensen. De veiligheid en de werkzaamheid in die leeftijdsgroep zijn niet vastgesteld. Methylfenidaat Retard Sandoz is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Afgenomen leverfunctie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met een afgenomen leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Wijze van toediening

Methylfenidaat Retard Sandoz wordt éénmaal per dag in de ochtend oraal ingenomen.

Methylfenidaat Retard Sandoz kan met of zonder voedsel toegediend worden (zie rubriek 5.2).

Methylfenidaat Retard Sandoz moet in zijn geheel worden ingeslikt met vloeistof, en mag niet worden gekauwd, gedeeld of geplet (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor methylfenidaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve, irreversibele monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) of minder dan 14 dagen na stopzetting van die geneesmiddelen gezien het risico op hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige depressie, anorexia nervosa/aandoeningen met anorexie, zelfmoordneigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie, psychopathische/borderline-persoonlijkeitsstoornis
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige en episodische (type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed onder controle is)
- Reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen zoals ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusie, angina, hemodynamisch significante aangeboren hartziekte, cardiomyopathie, myocardinfarct, mogelijk levensbedreigende ritmestoornissen en aandoeningen van ionenkanalen (veroorzaakt door een disfunctie van ionenkanalen)

- Reeds bestaande cerebrovasculaire aandoeningen zoals een aneurysma in de hersenen, bloedvatafwijkingen zoals vasculitis en beroerte

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet geïndiceerd bij alle patiënten met ADHD. De beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet worden gebaseerd op een zeer grondige evaluatie van de ernst en het chronische karakter van de symptomen van de patiënt. Wanneer de behandeling van kinderen overwogen wordt, moet de beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind gerelateerd zijn aan de leeftijd van het kind (6-18 jaar).

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

De veiligheid en de werkzaamheid van een langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch geëvalueerd in gecontroleerde studies. Een behandeling met methylfenidaat mag niet en hoeft niet van onbepaalde duur te zijn. Gewoonlijk wordt de behandeling met methylfenidaat stopgezet tijdens of na de puberteit. Patiënten die een langdurige behandeling (langer dan 12 maanden) krijgen, moeten zorgvuldig worden gevolgd conform de richtlijnen in rubrieken 4.2 en 4.4 op cardiovasculaire status, groei (kinderen), gewicht, eetlust, ontstaan van nieuwe of verergering van reeds bestaande psychiatrische aandoeningen. De psychiatrische aandoeningen waarnaar moet worden gekeken, worden hieronder beschreven en omvatten (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, wanen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, teruggetrokkenheid en overmatige perseveratie.

Artsen die beslissen om methylfenidaat gedurende lange tijd (langer dan 12 maanden) te gebruiken, moeten het nut van het geneesmiddel op lange termijn bij elke patiënt afzonderlijk periodiek herevalueren met proefperioden zonder medicatie om na te gaan hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Het wordt aanbevolen methylfenidaat minstens één keer per jaar te onderbreken om de toestand van de patiënt te evalueren (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden als het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt stopgezet.

Oudere mensen

Methylfenidaat mag niet worden gebruikt bij ouderen. De veiligheid en de werkzaamheid in die leeftijdsgroep zijn niet vastgesteld. Methylfenidaat Retard Sandoz is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

Bij patiënten bij wie een behandeling met stimulerende geneesmiddelen wordt overwogen, moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (met o.a. vragen naar een familiale voorgeschiedenis van plotselinge cardiale of onverklaarde dood of maligne ritmestoornis) en die patiënten moeten klinisch worden onderzocht op een eventuele hartziekte. Als de initiële bevindingen wijzen op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte, moeten ze naar een specialist worden verwezen voor verdere cardiale evaluatie. Patiënten die tijdens een behandeling met methylfenidaat symptomen ontwikkelen zoals hartkloppingen, pijn in de borstkas bij inspanning, onverklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte, moeten meteen door een hartspecialist worden onderzocht.

Analyses van gegevens van klinische studies met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD hebben uitgewezen dat patiënten die methylfenidaat gebruiken vaker dan controlepersonen veranderingen van de diastolische en systolische bloeddruk van meer dan 10 mmHg vertonen. Verhoogde diastolische en systolische bloeddrukwaarden werden ook waargenomen in klinische onderzoeksgegevens van volwassen ADHD-patiënten. De klinische gevolgen van die cardiovasculaire effecten op korte en lange termijn bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend. De mogelijkheid van

klinische complicaties kan niet worden uitgesloten te oordelen naar de effecten die zijn waargenomen in klinische studies, vooral als de behandeling tijdens de kinderjaren/adolescentie op volwassen leeftijd wordt voortgezet.

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

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gevolgd. De bloeddruk en de pols moeten bij elke aanpassing van de dosering en vervolgens minstens om de 6 maanden op een percentielkaart worden geregistreerd. De behandeling met methylfenidaat moet worden stopgezet bij patiënten onder behandeling bij wie herhaaldelijk tachycardie, aritmie of een verhoogde systolische bloeddruk (> 95ste percentiel) wordt gemeten en doorverwijzing naar een cardioloog moet worden overwogen.

Het gebruik van methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen **tenzij na advies van een cardioloog (zie rubriek 4.3).**

Plotselinge dood en reeds bestaande structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen

Plotselinge dood is gerapporteerd bij gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel in de gebruikelijke doseringen bij patiënten, van wie er sommigen structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf een hoger risico op plotselinge dood kunnen inhouden, worden stimulerende producten niet aanbevolen bij patiënten met bekende structurele afwijkingen van het hart, een cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen of andere ernstige hartproblemen waardoor ze gevoeliger zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulerend geneesmiddel.

Volwassenen

Plotseling overlijden, beroerte en myocardinfarct zijn gemeld bij volwassenen die stimulantia gebruiken in de gebruikelijke dosering voor ADHD. Hoewel de rol van stimulantia in deze gevallen bij volwassenen onbekend is, hebben volwassenen een grotere kans dan kinderen op het krijgen van ernstige structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige afwijkingen van het hartritme, kransslagaderaandoeningen of andere ernstige hartproblemen. Volwassenen met dergelijke afwijkingen mogen in het algemeen ook niet behandeld worden met stimulerende geneesmiddelen.

Misbruik en cardiovasculaire problemen

Misbruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel kan gepaard gaan met plotselinge dood en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Cerebrovasculaire aandoeningen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij een behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Patiënten met andere risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en concomiterende geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) moeten na het starten van een behandeling met methylfenidaat bij elke visite worden onderzocht op neurologische tekenen en symptomen.

Cerebrale vasculitis blijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op blootstelling aan methylfenidaat. Er zijn weinig aanwijzingen dat patiënten die een hoger risico lopen, geïdentificeerd kunnen worden en het initiële begin van symptomen kan het eerste teken zijn van een onderliggend klinisch probleem. Een vroege diagnose gebaseerd op een hoge mate van vermoeden kan een onmiddellijke stopzetting van methylfenidaat en een vroege behandeling mogelijk maken. Daarom moet die diagnose worden overwogen bij elke patiënt die tijdens behandeling met methylfenidaat nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met hersenischemie. Dergelijke

symptomen zijn ernstige hoofdpijn, verdoofd gevoel, zwakte, paralyse en coördinatie-, gezichts-, spraak-, taal- of geheugenstoornissen.

Een behandeling met methylfenidaat is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een hemiplegische hersenverlamming.

Psychiatrische aandoeningen

Er is vaak comorbiditeit van psychiatrische aandoeningen bij ADHD en daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van stimulerende producten. Voordat de behandeling met methylfenidaat wordt opgestart, dient de patiënt onderzocht te worden op bestaande psychiatrische aandoeningen en moet ook de familiegeschiedenis met betrekking tot psychiatrische aandoeningen achterhaald worden (zie rubriek 4.2). Bij optreden van psychiatrische symptomen of een exacerbatie van reeds bestaande psychiatrische aandoeningen mag methylfenidaat niet worden gegeven tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

Telkens als de dosering wordt aangepast en daarna minstens om de 6 maanden en bij elke visite moet de patiënt worden gevolgd op het optreden of verergering van psychiatrische aandoeningen; een stopzetting van de behandeling kan geïndiceerd zijn.

Exacerbatie van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van methylfenidaat de symptomen van gedrags- en denkstoornissen verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Methylfenidaat in de gebruikelijke dosering kan psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en wanen) of manie veroorzaken bij patiënten zonder voorgeschiedenis van psychotische ziekte of manie (zie rubriek 4.8). Als er manische of psychotische symptomen optreden, moet voor ogen worden gehouden dat methylfenidaat een causale rol zou kunnen spelen, en kan een stopzetting van de behandeling geïndiceerd zijn.

Agressief of vijandig gedrag

Een behandeling met stimulerende middelen kan het optreden of een verergering van agressie of vijandigheid veroorzaken. Agressie werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Patiënten die met methylfenidaat worden behandeld, moeten nauwgezet worden gevolgd op het optreden of verergering van agressief gedrag of vijandigheid en dat bij de start van de behandeling, telkens als de dosering wordt aangepast en vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elke visite. De artsen moeten nagaan of het behandelingsschema moet worden aangepast bij patiënten die gedragsveranderingen vertonen, daarbij voor ogen houdend dat een verhoging of verlaging van de dosering geschikt kan zijn. Er kan ook worden overwogen om de behandeling te onderbreken.

Zelfmoordneiging

Patiënten die zelfmoordgedachten krijgen of een zelfmoordgedrag beginnen te vertonen tijdens behandeling voor ADHD, moeten onmiddellijk door hun arts worden onderzocht. Er moet worden gedacht aan een exacerbatie van een onderliggende psychiatrische aandoening en aan een mogelijke oorzakelijke rol van de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychiatrische aandoening kan noodzakelijk zijn en ook moet worden overwogen om methylfenidaat eventueel stop te zetten.

Tics

Methylfenidaat kan motorische en verbale tics veroorzaken of verergeren. Ook is een verergering van het gilles-de-la-tourettesyndroom gerapporteerd (zie rubriek 4.8). De familiale voorgeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gilles-de-la-tourettesyndroom moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. De patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op

optreden of verergering van tics tijdens behandeling met methylfenidaat. **Monitoring moet gebeuren telkens als de dosering wordt aangepast en daarna minstens om de 6 maanden of bij elke visite.**

Angst, agitatie of spanning

Angst, agitatie en spanning zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Methylfenidaat kan ook een reeds bestaande angst, agitatie of spanning verergeren. Angst kan leiden tot stopzetting van methylfenidaat bij bepaalde patiënten. Voor gebruik van methylfenidaat is een klinische evaluatie op angst, agitatie of spanning vereist en de patiënten moeten **regelmatig worden gecontroleerd op het optreden of verergering van die symptomen tijdens de behandeling, telkens als de dosering wordt aangepast en daarna minstens om de 6 maanden of bij elke visite.**

Vormen van bipolaire stoornis

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat bij de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (met inbegrip van onbehandelde type I bipolaire stoornis en andere vormen van bipolaire stoornis) aangezien methylfenidaat bij die patiënten een gemengde/manische episode zou kunnen uitlokken. Voor het starten van een behandeling met methylfenidaat, moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen goed worden gescreend om na te gaan of ze geen risico lopen op een bipolaire stoornis. Die screening moet een gedetailleerde psychiatrische screening omvatten, waarbij ook moet worden gezocht naar een familiale voorgeschiedenis van zelfmoord, bipolaire stoornis en depressie. **Een nauwgezette continue monitoring is essentieel bij deze patiënten (zie hoger ‘Psychiatrische aandoeningen’ en rubriek 4.2). De patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen telkens als de dosering wordt aangepast en daarna minstens om de 6 maanden en bij elke visite.**

Groei

Een matig verminderde gewichtstoename en groeiachterstand zijn gerapporteerd bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen. Er is melding gemaakt van gewichtsafname bij de behandeling van volwassenen met methylfenidaat (zie rubriek 4.8).

De effecten van methylfenidaat op de uiteindelijke lichaamslengte en het uiteindelijke gewicht zijn nog niet bekend en worden nog onderzocht.

De groei moet worden gevolgd tijdens behandeling met methylfenidaat: de lichaamslengte, het gewicht en de eetlust moeten minstens om de 6 maanden worden gecontroleerd en genoteerd op een groeikaart. Bij patiënten die niet groeien of van wie de lichaamslengte of het gewicht niet toenemen zoals verwacht, moet de behandeling misschien worden onderbroken. Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig gecontroleerd worden.

Epilepsieaanvallen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de epilepsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen, bij patiënten met vroegere EEG-afwijkingen zonder epilepsieaanvallen en zelden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van convulsies en zonder EEG-afwijkingen. Als de epilepsiefrequentie toeneemt of als er voor het eerst epilepsieaanvallen optreden, moet methylfenidaat worden stopgezet.

Acuut gesloten hoek glaucoom

Er zijn meldingen van acuut gesloten hoek glaucoom geassocieerd met behandeling met methylfenidaat. Hoewel het mechanisme niet duidelijk is, dienen met methylfenidaat behandelde patiënten met een verhoogd risico op acuut gesloten hoek glaucoom (bv. patiënten met significante hypermetropie) geëvalueerd te worden door een oogarts.

Verhoogde intraoculaire druk en glaucoom

Er zijn meldingen van een verhoging van de intraoculaire druk (IOP) en glaucoom (inclusief open hoek glaucoom en gesloten hoek glaucoom) in verband gebracht met behandeling met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Nauwgezette controle van met methylfenidaat behandelde patiënten met een

voorgeschiedenis van abnormaal verhoogde IOP wordt aanbevolen. Methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met glaucoom (zie rubriek 4.3).

Priapisme

Aanhoudende en pijnlijke erecties zijn gemeld in samenhang met producten die methylfenidaat bevatten, vooral in samenhang met een wijziging van het behandelingschema voor methylfenidaat. Patiënten die abnormaal aanhoudende of frequente en pijnlijke erecties krijgen, dienen onmiddellijk een arts te raadplegen.

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

Het serotoninesyndroom is gemeld na gelijktijdige toediening van methylfenidaat en serotonerge geneesmiddelen. Als gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en een serotonerg geneesmiddel aangewezen is, is snelle herkenning van de symptomen van het serotoninesyndroom belangrijk. Deze symptomen kunnen bestaan uit veranderingen in de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree). Bij vermoeden van het serotoninesyndroom moet de behandeling met methylfenidaat zo spoedig mogelijk worden gestopt.

Misbruik, verkeerd gebruik en recreatief gebruik

De patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op het risico op recreatief gebruik, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat bij patiënten met een bekende drugs- of alcoholafhankelijkheid gezien de kans op misbruik, verkeerd gebruik of recreatief gebruik.

Chronisch misbruik van methylfenidaat kan leiden tot een uitgesproken tolerantie en psychische afhankelijkheid met een wisselende mate van abnormaal gedrag. Er kunnen duidelijke psychotische episoden optreden, vooral bij parenteraal misbruik.

Bij het beslissen tot een behandeling voor ADHD moet rekening worden gehouden met de leeftijd van de patiënt, het bestaan van risicofactoren voor middelenmisbruik (zoals een comorbide opstandig/uitdagend gedrag, gedragsstoornis en bipolaire stoornis) en vroeger of huidig middelenmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel instabiele patiënten zoals patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholafhankelijkheid omdat dergelijke patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

Bij sommige patiënten die een hoog risico op middelenmisbruik lopen, zijn methylfenidaat of andere stimulantia misschien niet geschikt en moet een behandeling zonder stimulantia worden overwogen.

Stopzetting

Zorgvuldige supervisie is vereist tijdens stopzetting van het geneesmiddel omdat dat een depressie en chronische overactiviteit kan demaskeren. Sommige patiënten moeten op lange termijn worden gevolgd.

Een zorgvuldig toezicht is vereist tijdens stopzetting na abusief gebruik aangezien er een ernstige depressie zou kunnen optreden.

Vermoeidheid

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

Keuze van de galenische vorm van methylfenidaat

De behandelende specialist moet de galenische vorm van methylfenidaat kiezen bij elke patiënt afzonderlijk. De keuze hangt af van de gewenste duur van het effect.

Screening op drugs

Dit product bevat methylfenidaat. Methylfenidaat kan een fout-positieve uitkomst geven bij laboratoriumonderzoek op amfetamines, vooral met de immunoassay-screening. Atleten moeten zich ervan bewust zijn dat dit geneesmiddel een positieve reactie bij anti-dopingtests kan veroorzaken.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Hematologische effecten

De veiligheid van een behandeling met methylfenidaat op lange termijn is niet volledig bekend. In geval van leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere afwijkingen waaronder afwijkingen die wijzen op ernstige nier- of leveraandoeningen, moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Kans op gastro-intestinale obstructie

Aangezien de methylfenidaatabletten met verlengde afgifte niet vervormbaar zijn en in het maag-darmkanaal niet duidelijk van vorm veranderen, mogen ze in principe niet worden toegediend aan patiënten met een reeds bestaande ernstige vernauwing van het maag-darmkanaal (pathologische of iatrogene), patiënten met dysfagie en patiënten die erg moeilijk tabletten kunnen inslikken. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van symptomen van obstructie bij patiënten met een bekende strictuur na ingestie van geneesmiddelen in een galenische vorm met verlengde afgifte die niet vervormbaar is.

Gezien de structuur met verlengde afgifte van de tablet mag Methylfenidaat Retard Sandoz alleen worden gebruikt bij patiënten die de tablet in zijn geheel kunnen inslikken. De patiënten moeten weten dat Methylfenidaat Retard Sandoz in zijn geheel moet worden ingeslikt met een vloeistof. De tabletten mogen niet worden gekauwd, gedeeld of geplet. De medicatie zit in een niet-absorbeerbaar omhulsel dat het actief bestanddeel met een gecontroleerde snelheid afgeeft. Het omhulsel van de tablet wordt uit het lichaam verwijderd. De patiënten hoeven zich geen zorgen te maken als ze af en toe in hun stoelgang iets zien wat lijkt op een tablet.

Methylfenidaat Retard Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

Het is niet bekend welke invloed methylfenidaat heeft op de plasmaconcentraties van concomiterend toegediende geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van methylfenidaat met andere geneesmiddelen, vooral geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte.

Methylfenidaat wordt niet in klinisch relevante mate gemetaboliseerd door cytochroom P450. Inductoren of remmers van cytochroom P450 zullen allicht geen relevante impact hebben op de farmacokinetiek van methylfenidaat. Omgekeerd remmen de d- en l-enantiomeren van methylfenidaat cytochroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A niet in relevante mate.

Er zijn evenwel rapporten die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme van coumarineanticoagulantia, anti-epileptica (bijv. fenobarbital, fenytoïne, primidon) en sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers) kan remmen. Bij het starten of stopzetten van een behandeling met methylfenidaat kan het nodig zijn om de

dosering van dergelijke geneesmiddelen die de patiënt al inname, aan te passen en de plasmaconcentraties van het actief bestanddeel te meten (of voor coumarines de stollingstijd).

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

Methylfenidaat kan de werkzaamheid verlagen van geneesmiddelen die worden gebruikt om hypertensie te behandelen.

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat en andere geneesmiddelen die ook de bloeddruk kunnen verhogen (zie ook rubrieken over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Gezien het risico op hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld (of de afgelopen 2 weken werden behandeld) met niet-selectieve irreversibele monoamino-oxidaseremmers (zie rubriek 4.3).

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de bijwerkingen op het CZS van psychoactieve geneesmiddelen zoals methylfenidaat verergeren. *In-vitro* gegevens suggereren dat alcoholconcentraties hoger dan 10% de cumulatieve afgifte van methylfenidaat uit Methylfenidaat Retard Sandoz verhogen. De klinische relevantie van deze bevinding voor de blootstelling aan methylfenidaat na orale inname van Methylfenidaat Retard Sandoz in combinatie met alcohol is niet bekend. Daarom is het raadzaam geen alcohol te drinken tijdens de behandeling.

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

Er zijn meldingen geweest van het serotoninesyndroom na gelijktijdige toediening van methylfenidaat en serotonerge geneesmiddelen. Als gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en een serotonerg geneesmiddel aangewezen is, is snelle herkenning van de symptomen van het serotoninesyndroom belangrijk (zie rubriek 4.4). Bij vermoeden van het serotoninesyndroom moet de behandeling met methylfenidaat zo spoedig mogelijk worden gestopt.

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

Er bestaat een risico op plotselinge stijging van de bloeddruk tijdens de operatie. Als een operatie wordt gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

Gebruik met centraalwerkende alfa 2-agonisten (bijv. clonidine)

Ernstige bijwerkingen, waaronder plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en clonidine. De veiligheid op lange termijn van gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of andere centraalwerkende alfa-2-agonisten is niet systematisch geëvalueerd.

Gebruik met dopaminerge geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van methylfenidaat met dopaminerge geneesmiddelen waaronder antipsychotica. Aangezien methylfenidaat de extracellulaire dopaminespiegels verhoogt, kan methylfenidaat gepaard gaan met farmacodynamische interacties als het samen wordt toegediend met directe en indirecte dopamineagonisten (waaronder DOPA en tricyclische antidepressiva) of met dopamineantagonisten zoals 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 (gepoold 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 ontvangen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, ten opzichte van niet-blootgestelde zwangerschappen.

Er zijn enkele spontane meldingen geweest van neonatale cardiorespiratoire toxiciteit, vooral foetale tachycardie en respiratoire distress.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij gebruik van doses die toxisch waren voor de moederdieren (zie rubriek 5.3).

Methylfenidaat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij op klinische gronden wordt beslist dat het uitstellen van de behandeling een groter risico voor de zwangerschap zou kunnen inhouden.

Borstvoeding

Methylfenidaat wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Op basis van rapporten van moedermelkstalen bij vijf moeders resulteerden methylfenidaatconcentraties in moedermelk in zuigelingdoses van 0,16% tot 0,7% van de maternale, op het gewicht afgestemde dosis, en een verhouding van melk tot matернаal plasma tussen 1,1 en 2,7. Er is één geval gerapporteerd van een zuigeling die een niet-gespecificeerde daling van het gewicht vertoonde tijdens de periode van blootstelling, maar die herstelde en weer in gewicht aankwam nadat de moeder de behandeling met methylfenidaat had stopgezet. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden beslist 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. Er werden geen relevante effecten waargenomen in preklinische studies.

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

Methylfenidaat kan duizeligheid, sufheid en gezichtsstoornissen veroorzaken zoals problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zicht. Het kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor die mogelijke effecten en moeten de raad krijgen om in voorkomend geval mogelijk gevaarlijke activiteiten zoals een voertuig besturen of machines te bedienen te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel toont alle bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische studies bij kinderen, adolescenten en volwassenen, en in spontane rapporten tijdens de postmarketingbewaking met methylfenidaat tablet met verlengde afgifte, en alle bijwerkingen die zijn gerapporteerd met andere galenische vormen van methylfenidaathydrochloride. Als er een verschil in frequentie van bijwerkingen was tussen methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte en andere galenische vormen van methylfenidaat, werd de hoogste frequentie van beide gegevensbanken gebruikt.

Geschatte frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem- /orgaanklasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Nasofaryngitis, bovensteluchtweg-infectie [#] , sinusitis [#]				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Anemie [†] , leukopenie [†] , trombocytopenie, trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties zoals angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, zwelling van het oor, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, jeuk, huiduitslag en erupties			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen*		Anorexie, verminderde eetlust [†] , matig verminderde gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Psychische stoornissen*	Insomnia, zenuwachtigheid	Labiele affecten, agressie*, agitatie*, angst* [†] , depressie* [#] , prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, stemmingschommelingen, tics*, inslaapstoornissen [#] , depressieve stemming [#] , verminderd libido [#] , spanning [#] , tandenknarsen [^] , paniekaanval [#]	Psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, woede, zelfmoordgedachten*, gestoorde gemoedsstemming, rusteloosheid [†] , huilerigheid, verergering van voorafbestaande tics bij het gilles-de-la-tourettesyndroom*, woordenvloed, verhoogde waakzaamheid, slaapstoornis	Manie* [†] , desoriëntatie, gestoord libido, verwardheid [†]	Zelfmoordpoging (met inbegrip van zelfmoord)* [†] , voorbijgaande depressieve stemming*, abnormaal denken, apathie [†] , herhaalde gedragingen, overmatig focussen	Wanen* [†] , gestoorde gedachtegang*, afhankelijkheid. Er zijn gevallen van misbruik en afhankelijkheid beschreven, vaker met de galenische vormen met onmiddellijke afgifte
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, slaperigheid, paresthesie [#] ,	Sedatie, tremor [†] , lethargie [#]		Convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch	Cerebrovasculaire stoornissen* [†] (met inbegrip van vasculitis, hersenbloeding,

		spanningshoofdpijn [#]			neurologisch deficit, maligne neuroleptica-syndroom (MNS; rapporten zijn slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen kregen de patiënten nog andere geneesmiddelen. De rol van methylfenidaat is dus onduidelijk).	cerebro-vasculair accident, cerebrale arteriitis, hersenocclusie), veralgemeende tonisch-clonische aanval*, migraine [†] , dysfemie
Oog-aandoeningen		Accommodatiestoornis [#]	Wazig zicht [†] , droog oog [#]	Accommodatieproblemen, verminderd gezichtsvermogen, diplopie		Mydriase, open hoek glaucoom, gesloten hoek glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo [#]				
Hartaandoeningen*		Ritmestoornis, tachycardie, hartkloppingen	Pijn in de borstkas	Angina pectoris	Hartstilstand, myocardinfectie	Supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen [†] , extrasystolen [†]
Bloedvataandoeningen*		Hypertensie	Warmteopwellingen [#]		Cerebrale arteriitis en/of occlusie, perifeer koudegevoel [†] , raynaudfenomeen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, keelpijn	Dyspneu [†]			Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea [†] , droge mond [†]	Bovenbuikpijn, diarree, abdominaal ongemak, braken, dyspepsie [#]	Constipatie [†]			
Lever- en galaandoeningen		Stijging van alanineamino-transferase*	Stijging van leverenzymen		Abnormale leverfunctie met inbegrip	

					van acuut leverfalen en hepatische coma, stijging alkalische fosfatase in het bloed, stijging bilirubine in het bloed [†]	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Alopecia, jeuk, huiduitslag, urticaria, hyperhidrose [†]	Angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	Maculeuze uitslag, erytheem	Erythema multiforme, exfoliative dermatitis, gefixeerde medicamenteuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Gewrichtspijn, gespannen spieren [#] , spierspasmen [#]	Spierpijn [†] , spiertrekkingen		Spiërkrampen	Trismus [^]
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie, pollakisurie			Incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Erectiestoornissen [#]		Gynaecomastie		Priapisme*, toegenomen erecties*, aanhoudende erectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts, groeiachterstand tijdens langdurig gebruik bij kinderen*, vermoeidheid [†] , prikkelbaarheid [#] , zich zenuwachtig voelen [#] , asthenie [#] , dorst [#]	Pijn in de borstkas		Plotselinge cardiale dood*	Last in de borstkas [†] , hoge koorts
Onderzoeken		Veranderingen van de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsvaling*	Hartgeruis*		Daling van het aantal plaatjes, abnormaal aantal witte bloedcellen	Verhoogde intraoculaire druk

* Zie rubriek 4.4

Frequentie afgeleid van klinische studies bij volwassenen en niet van gegevens van studies bij kinderen en adolescenten; zou ook relevant kunnen zijn bij kinderen en adolescenten.

[†] Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die gemeld waren met een hogere frequentie dan bij kinderen en adolescenten.

[^]Op basis van de frequentie die is berekend in onderzoeken naar ADHD bij volwassenen (er werden geen gevallen gemeld in de pediatrische 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosering moet rekening worden gehouden met de uitgestelde afgifte van methylfenidaat uit galenische vormen met een langere werkingsduur.

Tekenen en symptomen

Een acute overdosering kan hoofdzakelijk door overstimulering van het centrale en het sympathische zenuwstelsel resulteren in braken, agitatie, tremor, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, hartkloppingen, hartritmestoornissen, hypertensie, mydriase en droge slijmvliezen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor een overdosering van methylfenidaat.

De behandeling bestaat uit geschikte ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen zelfverwonding en tegen externe prikkels die de al bestaande overstimulering zouden verergeren. De werkzaamheid van actieve kool is niet vastgesteld. Intensieve zorg moet worden voorzien om een adequate circulatie en respiratoire uitwisseling te handhaven; uitwendige koelprocedures kunnen vereist zijn voor hyperpyrexie.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraalwerkende sympathicomimetica. ATC-code: N06BA04

Werkingsmechanisme

Methylfenidaat-HCl is een middel dat het centrale zenuwstelsel (CZS) licht stimuleert. Het werkingsmechanisme bij de behandeling van een aandachtsstoornis met hyperactiviteit (ADHD) is niet bekend. Methylfenidaat zou de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron blokkeren en de afgifte van die monoamines in de extraneuronale ruimte verhogen.

Methylfenidaat is een racemisch mengsel van d- en l-isomeren. Het d-isomeer is farmacologisch actiever dan het l-isomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de pivotale klinische studies werd methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte geëvalueerd bij 321 pediatrische patiënten die al waren gestabiliseerd met methylfenidaatpreparaten met onmiddellijke afgifte, en bij 95 pediatrische patiënten die nog geen behandeling met methylfenidaatpreparaten met onmiddellijke afgifte hadden gekregen.

De klinische studies in pediatrische patiënten toonden aan dat de effecten van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte tot 12 uur na toediening aanhielden bij inname van het product eenmaal per dag 's morgens.

Achthonderdneegenennegentig (899) volwassenen met ADHD in de leeftijd van 18 tot 65 jaar werden geëvalueerd in drie dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken van 5 tot 13 weken. Er is enige werkzaamheid op korte termijn aangetoond voor de methylfenidaat tablet met verlengde afgifte in een dosisbereik van 18 tot 72 mg/dag, maar dit is niet consistent aangetoond na 5 weken. In één onderzoek, waarin respons werd gedefinieerd als ten minste 30% vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde op de Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) ADHD Symptoom totaalscore in week 5 (eindpunt) en waarbij werd aangenomen dat proefpersonen met ontbrekende gegevens bij hun laatste bezoek non-responders waren, reageerde een significant hoger percentage patiënten op een behandeling met methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte in doses van 18, 36 of 72 mg/dag in vergelijking met placebo. In de twee andere studies, wanneer geanalyseerd werd in de veronderstelling dat proefpersonen die bij hun laatste bezoek ontbrekende gegevens hadden non-responders waren, waren er numerieke voordelen voor methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met placebo, maar een statistisch significant verschil in het percentage patiënten dat voldeed aan de vooraf gedefinieerde responscriteria werd niet aangetoond tussen methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte en placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat wordt goed geabsorbeerd. Na orale toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte aan volwassenen lost de omhulling van het geneesmiddel op, wat een initiële maximale concentratie van het geneesmiddel geeft na ongeveer 1 tot 2 uur. Het methylfenidaat in de interne lagen met medicatie wordt geleidelijk afgegeven tijdens de volgende uren. De piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 6 tot 8 uur; daarna dalen de plasmaconcentraties van methylfenidaat geleidelijk. Met methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag verminderen de schommelingen tussen de piek- en de dalconcentraties die worden gezien bij inname van methylfenidaat met onmiddellijke afgifte driemaal per dag. De mate van absorptie van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag is over het algemeen vergelijkbaar met die van de gewone preparaten met onmiddellijke afgifte.

Na toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 18 mg eenmaal per dag bij 36 volwassenen waren de gemiddelde farmacokinetische parameters: C_{max} $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), T_{max} $6,8 \pm 1,8$ (uur), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.uur/ml) en $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (uur).

Er werden geen verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte genoteerd na eenmalige en herhaalde toediening eenmaal per dag, wat erop wijst dat er geen significante accumulatie van het geneesmiddel optreedt. De AUC en de $t_{1/2}$ na herhaalde toediening eenmaal per dag zijn vergelijkbaar met die na de eerste dosis van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 18 mg.

Na toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte in eenmalige doses van 18, 36 en 54 mg/dag aan volwassenen waren de C_{max} en de $AUC_{(0-inf)}$ van methylfenidaat evenredig aan de dosis.

Distributie

Bij volwassenen dalen de plasmaconcentraties van methylfenidaat bi-exponentieel na orale toediening. De halfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na orale toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte was ongeveer 3,5 uur. De mate van eiwitbinding van methylfenidaat en zijn metabolieten is ongeveer 15%. Het ogenschijnlijke distributievolume van methylfenidaat is ongeveer 13 liter/kg.

Biotransformatie

Bij de mens wordt methylfenidaat hoofdzakelijk gemetaboliseerd door verwijdering van het ester tot alfafenylpiperidineazijnzuur (PPA, ongeveer 50-maal de concentratie van de onveranderde stof), dat

weinig of geen farmacologische activiteit heeft. Bij volwassenen is het metabolisme van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag te oordelen naar het metabolisme tot PPA vergelijkbaar met dat van methylfenidaat driemaal per dag. Het metabolisme van eenmalige of herhaalde toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag is vergelijkbaar.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na toediening van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte was ongeveer 3,5 uur. Na orale toediening wordt ongeveer 90% van de dosis in de urine uitgescheiden en 1 tot 3% in de feces in de vorm van metabolieten en dat binnen 48 tot 96 uur. In de urine worden kleine hoeveelheden onveranderd methylfenidaat teruggevonden (minder dan 1%). De belangrijkste urinaire metaboliet is alfafenylpiperidineazijnzuur (60-90%). Na orale toediening van radioactief gemerkt methylfenidaat bij de mens werd ongeveer 90% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden. De belangrijkste urinaire metaboliet was PPA (goed voor ongeveer 80% van de dosis).

Effecten van voedsel

Bij patiënten was er geen verschil in de farmacokinetiek of het farmacodynamische gedrag van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte bij toediening na een vetrijk ontbijt op een lege maag.

Speciale populaties

Geslacht

Bij gezonde volwassenen was de gemiddelde voor de dosering gecorrigeerde $AUC_{(0-inf)}$ met methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 36,7 ng.uur/ml bij mannen en 37,1 ng.uur/ml bij vrouwen en werden er geen verschillen gezien tussen de twee groepen.

Ras

Bij gezonde volwassenen die methylfenidaat tablet met verlengde afgifte kregen, was de voor de dosering gecorrigeerde $AUC_{(0-inf)}$ consistent in de verschillende etnische groepen; het aantal patiënten was misschien echter onvoldoende om etnische variaties in farmacokinetiek te kunnen detecteren.

Leeftijd

De farmacokinetiek van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij kinderen in de leeftijd van 7-12 jaar was de farmacokinetiek van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 18, 36 en 54 mg (gemiddelde \pm SD) als volgt: C_{max} respectievelijk $6,0 \pm 1,3$, $11,3 \pm 2,6$ en $15,0 \pm 3,8$ ng/ml. De T_{max} bedroeg respectievelijk $9,4 \pm 0,02$, $8,1 \pm 1,1$ en $9,1 \pm 2,5$ uur en de $AUC_{0-11,5}$ respectievelijk $50,4 \pm 7,8$, $87,7 \pm 18,2$ en $121,5 \pm 37,3$ ng.uur/ml.

Nierinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte bij patiënten met nierinsufficiëntie. Na orale toediening van radioactief gemerkt methylfenidaat bij de mens werd methylfenidaat sterk gemetaboliseerd en ongeveer 80% van de radioactiviteit werd in de urine uitgescheiden in de vorm van PPA. Aangezien de renale klaring geen belangrijke route van klaring van methylfenidaat is, zal nierinsufficiëntie allicht weinig effect hebben op de farmacokinetiek van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte.

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

In levenslang onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel bij ratten en muizen werd alleen bij mannelijke muizen een verhoogd aantal maligne levertumoren genoteerd. De significantie van die bevinding voor de mens is niet bekend.

Methylfenidaat had geen effect op het voortplantingsvermogen of de vruchtbaarheid bij blootstellingsniveaus die maar enkele keren hoger waren dan de klinische blootstellingsniveaus.

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

Methylfenidaat wordt niet als teratogeen beschouwd bij ratten en konijnen. Foetale toxiciteit (d.w.z. totaal verlies van jongen) en maternale toxiciteit werden waargenomen bij ratten bij toediening van doseringen die toxisch waren voor de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geneesmiddelenlaag

Polyethyleenoxide
Succinezuur
Povidon (K25)
Butylhydroxytolueen
Stearinezuur

Druklaag

Polyethyleenoxide
Natriumchloride
Povidon (K25)
Butylhydroxytolueen
Rood ijzeroxide (E 172)
Stearinezuur

Membraanlaag

Celluloseacetaat
Poloxameer 188

Omhulling geneesmiddel

Hypromellose
Succinezuur

Filmomhulling

mengsel filmomhulling bestaande uit:

- Lactosemonohydraat
- Hypromellose
- Titaandioxide (E 171)
- Macrogol 4000

In de tabletten van 18 mg met verlengde afgifte ook:

Geel ijzeroxide (E 172)

In de tabletten van 54 mg met verlengde afgifte ook:

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
6 maanden.

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:
Bewaren beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in flessen van zeer dicht polyethyleen (HDPE) met een kindveilige polypropyleensluiting (PP-schroefdop) met droogmiddel.

Verpakkingsgrootte:
28 of 30 tabletten met verlengde afgifte of
Multiverpakkingen: 60 (2x30) of 90 (3x30) tabletten met verlengde afgifte

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

BE444936 (18 mg)
BE444945 (36 mg)
BE444954 (54 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2013

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2025

Datum van goedkeuring: 08/2025