

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RILATINE 10 mg tabletten

RILATINE Modified Release 10 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

RILATINE Modified Release 20 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

RILATINE Modified Release 30 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

RILATINE Modified Release 40 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rilatine: methylfenidaathydrochloride 10 mg

Rilatine Modified Release: methylfenidaathydrochloride (10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg)

Hulpstoffen met bekend effect:

Rilatine 10 mg tabletten bevat 40 mg lactose en 48 mg tarwezetmeel.

Rilatine Modified Release capsules met gereuleerde afgifte, hard bevatten sucrose (suikersferen).

Rilatine Modified Release 10 mg bevat 61,39 mg sucrose. Rilatine Modified Release 20 mg bevat 122,77 mg sucrose. Rilatine Modified Release 30 mg bevat 184,15 mg sucrose. Rilatine Modified Release 40 mg bevat 245,53 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rilatine: tabletten.

Rilatine Modified Release: harde capsules met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RILATINE

Narcolepsie, met als symptomen slaperigheid overdag, inslapen op een ongelegen moment en een plots verlies van de tonus van de willekeurige spieren.

RILATINE EN RILATINE MODIFIED RELEASE

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

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

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en de behandeling is gericht op het stabiliseren van

kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen gestoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Screening voorafgaand aan de behandeling

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

Doorlopende bewaking

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

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

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

Dosistitratie

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

De posologie dient individueel te worden bepaald naargelang de behoeften en de klinische respons van de patiënt.

Bij de behandeling van de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit moet de toediening van het geneesmiddel zo gepland zijn dat de tijdspanne tijdens de dag met de meest stresserende situaties voor de patiënt (school, gedrag, sociaal leven) behandeld worden.

De behandeling moet worden ingesteld met lage doses, die geleidelijk, om de week, worden verhoogd. Het wordt niet aanbevolen de dagdosis van 60 mg te overschrijden.

Als de werking van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen de gedragsstoornissen en/of inslaapproblemen opnieuw optreden. De inname van een lage dosis 's avonds kan dit probleem helpen oplossen.

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

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaat is:

RILATINE

Kinderen (vanaf 6 jaar)

Beginnen met 5 mg 1 tot 2 maal per dag (bijv. bij het ontbijt en het middagmaal) en de dosis geleidelijk verhogen met 5 - 10 mg per week.

De totale dagdosis over verschillende innamen verdelen.

Volwassenen

De gemiddelde posologie bedraagt 20 - 30 mg per dag verdeeld over 2 à 3 innamen.

Bij sommige patiënten zal het nodig zijn 40 - 60 mg per dag toe te dienen; bij anderen volstaan 10 - 15 mg per dag.

Patiënten die moeilijk inslapen bij inname van Rilatine te laat op de dag, nemen de laatste dagdosis best vóór 18 uur.

RILATINE MODIFIED RELEASE

Rilatine Modified Release moet oraal ingenomen worden, éénmaal per dag 's morgens. De aanbevolen startdosis is 20 mg. Wanneer volgens de arts een lagere startdosis is aangewezen, mogen patiënten de behandeling starten met Rilatine Modified Release 10 mg.

Rilatine Modified Release mag toegediend worden met of zonder voedsel. De capsules mogen in hun geheel ingeslikt worden of mogen toegediend worden door de inhoud op een klein beetje voedsel uit te strooien (zie specifieke instructies hierna).

De Rilatine Modified Release capsules en/of hun inhoud mogen niet geplet, gekauwd of gedeeld worden.

Als de werking van het geneesmiddel in de avond afneemt, kunnen de gedragsstoornissen en/of inslaapproblemen opnieuw optreden. De inname van een lage dosis Rilatine met onmiddellijke afgifte 's avonds kan dit probleem helpen oplossen. In dit geval kan het overwogen worden dat toereikende controle van de symptomen verwezenlijkt kan worden met een tweemaal-daags regime van Rilatine met onmiddellijke afgifte.

De voor- en nadelen van een kleine dosis Rilatine met onmiddellijke afgifte 's avonds versus inslaapproblemen moeten afgewogen worden. De behandeling met Rilatine Modified Release mag niet voortgezet worden als een additionele late dosis Rilatine met onmiddellijke afgifte vereist is, tenzij het bekend is dat dezelfde extra dosis ook vereist zou geweest zijn voor een conventioneel regime met onmiddellijke afgifte aan een equivalente dosis bij het ontbijt / de lunch.

Het regime dat bevredigende controle van de symptomen bewerkstelligt met de laagste totale dosis moet gebruikt worden.

Toediening door inhoud van de capsule uit te strooien op voedsel

De capsules mogen voorzichtig geopend worden en de korreltjes op smeug voedsel verdeeld worden (bv. appelmoes). Het voedsel mag niet warm zijn, aangezien dit de eigenschappen van gewijzigde vrijgave van de formule kan beïnvloeden. Het geneesmiddel-voedsel mengsel moet onmiddellijk en volledig opgegeten worden. Het geneesmiddel-voedsel mengsel mag niet bewaard worden voor een later gebruik.

Rilatine Modified Release, toegediend in een éénmalige dosis, heeft een systemische blootstelling aan methylfenidaat (AUC) tot gevolg, vergelijkbaar met deze bereikt met eenzelfde totale dosis Rilatine, tweemaal per dag toegediend.

De aanbevolen dosis Rilatine Modified Release voor de patiënten die reeds methylfenidaat twee maal per dag innemen, is hieronder weergegeven :

Voorafgaande dosis methylfenidaat	Aanbevolen dosis Rilatine Modified Release
5 mg, twee maal per dag	10 mg, in één inname

10 mg, twee maal per dag	20 mg, in één inname
15 mg, twee maal per dag	30 mg, in één inname
20 mg, twee maal per dag	40 mg, in één inname

Voor de andere doseringen methylfenidaat, zal voor de selectie van de initiële dosis worden uitgegaan van de klinische waardering. De posologie van Rilatine Modified Release kan verhoogd worden met tussenfasen van 10 mg per week.

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

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

Een behandeling met Rilatine mag niet onbeperkt worden voortgezet. De behandeling kan over het algemeen worden stopgezet tijdens of na de puberteit. De aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit kan echter aanhouden op volwassen leeftijd, en een behandeling met Rilatine kan van nut zijn bij deze patiënten na de puberteit.

Dosisreductie en staken van de behandeling

Met de behandeling moet worden gestopt als de symptomen na een juiste aanpassing van de dosis gedurende een periode van één maand niet verbeteren. Als paradoxale verergering van de symptomen of andere ernstige bijwerkingen optreden, moet de dosis worden gereduceerd of moet de behandeling worden gestaakt.

Volwassenen

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

Ouderen

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij oudere patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

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 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 van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis

- Diagnose met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurige gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. Patiënten die langdurig worden behandeld (dat wil zeggen langer dan 12 maanden) moeten in overeenstemming met de richtlijn in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen. De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, 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 bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van het kind te beoordelen (*bij voorkeur tijdens schoolvakanties*). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Gebruik door volwassenen

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

Gebruik door ouderen

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

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

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

inspanning, niet verklaarde syncope of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met stimulantia moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend, maar gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten. **Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie.** Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

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

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

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

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

Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

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

Cerebrovasculaire stoornissen

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

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

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

Psychische stoornissen

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

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

Verergering van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

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

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

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

Agressie of vijandig gedrag

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

Suïcidale neigingen

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

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. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het Gilles-de-la-Tourettesyndroom bij kinderen moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Angst, agitatie of spanning

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

Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere

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

Groei

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

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

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

Epileptische aanvallen

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

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

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

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

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

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

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

Staken van de behandeling

Na het onderbreken van de behandeling is een zorgvuldig supervisie vereist, omdat de behandeling

mogelijk een depressie en chronische overactiviteit heeft gemaskeerd. Bij sommige patiënten kan een langdurige follow-up noodzakelijk zijn.

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

Vermoeidheid

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

Hulpstoffen: galactose/sucrose-intolerantie

Rilatine 10 mg tabletten bevatten lactose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Rilatine Modified Release bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Kiezen voor het methylfenidaatpreparaat

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

Geneesmiddelscreening

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

Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

Priapisme

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

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

Methylfenidaat wordt niet in klinisch relevante mate gemetaboliseerd door cytochroom P450.

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

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

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

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

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

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

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

Gebruik in combinatie met alcohol

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

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

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

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

De veiligheid van gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

Gebruik met dopaminergica

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid. Methylfenidaat bracht geen schade toe aan de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke muizen (zie rubriek 5.3).

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Nervositeit en slapeloosheid zijn zeer vaak optredende bijwerkingen die bij het begin van de behandeling met Rilatine optreden maar gewoonlijk onder controle gebracht kunnen worden door de dosis te verlagen en/of de dosis die gegeven wordt in de namiddag of avond te schrappen.

Verminderde eetlust is ook een vaak optredende bijwerking, maar meestal treedt dit slechts tijdelijk op. Buikpijn, misselijkheid en braken zijn vaak tot zeer vaak optredende bijwerkingen, die meestal bij het begin van de behandeling optreden en door het gelijktijdig innemen van voedsel verlicht kunnen worden.

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

Schatting van frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

zeer zelden (< 1/10.000)

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

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		naso-faryngitis	gastro-enteritis ³			
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen					anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Stofwisselings- en voedingsstoornissen¹	vermindere eetlust ²	anorexia, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen ¹				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	tremor ² , duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (sommolentie)	sedatie, acathisie ³		convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne syndroom	cerebrovasculaire stoornissen ¹ (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA),

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					(NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidat hierbij is onduidelijk).	cerebrale arteriitis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies ¹ , migraine
Psychische stoornissen¹	slapeloosheid, nervositeit	anorexia, affectlabiliteit, agressie ¹ , agitatie ¹ , angst ¹ , depressie ¹ , prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, rusteloosheid ² , slaapstoornis ² , verminderd libido ³ , paniekaanval ³ , stress ³ , bruxisme ⁴	psychotische stoornissen ¹ , auditieve, visuele en tactiele hallucinaties ¹ , boosheid, suïcidale ideatie ¹ , stemmingsverandering, stemmingswisselingen, huilerigheid, tics ¹ , toename van reeds bestaande tics of van het Gilles-de-la-tourettesyndroom ¹ , hypervigilantie, gespannenheid ³	manie ¹ , desoriëntatie, libidostoor nis	zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord) ¹ , depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie,	Waanvoorstellingen ¹ , gedachtenstoornissen ¹ , verwardheid, verslaving, logorree Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte. Dysfemie
Oogaandoeningen			diplopie, wazig zien	problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoor nis		
Hartaandoeningen¹		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocardinfarct	supraventriculaire tachycardie, bradycardie,

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
						ventriculaire extrasystolen, extrasystolen
Bloedvataandoeningen		hypertensie, perifere kou ²			cerebrale arteriitis en/of occlusie, Raynaud-fenomeen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu ²				Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid ² , droge mond ²	buikpijn, diarree, maagklachten en braken, dyspepsie ³ , tandpijn ³ Formulering zonder gereguleerde afgifte: Deze bijwerkingen treden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en kunnen door het gelijktijdig innemen van voedsel worden verlicht.	obstipatie			
Lever- en galaandoeningen			Hogere leverenzymwaarden		afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma	
Huid- en onderhuidaandoeninge		hyperhidrose ² , alopecia, pruritus,	angioneurotisch oedeem, bulleuze	maculaire huiduitslag, erytheem	erythema multiforme, exfoliatieve	

Systeem orgaan klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
n		huiduitslag, urticaria	aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen		dermatitis, erythema fixatum	
Bot-, skeletspiers tessel- en bindweefsel aandoening en		artralgie	myalgie, spiertrekkingen, gespannen spieren ³		spierkrampen	Trismus ⁴
Nier- en urinewegaa ndoeningen			hematurie			Incontinentie
Voortplanti ngsstelsel- en borstaando eningen				gynaecoma stie		Erectiestoorni ssen, priapisme, toegenomen erecties en aanhoudende erectie
Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoor nissen		pyrexie, groeiachtersta nd bij langdurig gebruik door kinderen ¹ , zich zenuwachtig voelen ³ , vermo eidheid ² , dorst ³	pijn op de borst		plotseling cardiaal overlijden	borstklachten, hyperpyrexie
Onderzoek en		veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging) ¹ , gewichtsverlie s ¹	hartgeruis ¹ , verhoogde leverenzymwaar de		verhoogde alkalische fosfasewaar de in bloed, verhoogde bilirubinewaa rde in bloed, lagere trombocytent elling, abnormale telling witte bloedcellen	

¹Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik'

² Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die werden gemeld met een hogere frequentie dan bij kinderen en adolescenten

³ Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die niet werden gemeld bij kinderen en adolescenten

⁴ Op basis van 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	Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance
Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg.be	

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methylfenidaat uit Rilatine Modified Release.

Tekenen en symptomen

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : psychostimulerend geneesmiddel (ATC code: N06BA04)

Rilatine is een licht stimulant van het centraal zenuwstelsel met een meer uitgesproken effect op de mentale dan op de motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme bij de mens is nog niet helemaal opgehelderd, maar men veronderstelt dat dit stimulerend effect toe te schrijven is aan een activatie van de hersenschors en misschien van de formatio reticularis van de hersenstam.

Het mechanisme van de mentale en gedragsgebonden effecten van Rilatine bij kinderen is nog niet volledig opgehelderd. Er zijn ook geen overtuigende gegevens die wijzen op een verband tussen deze effecten en een bepaalde pathologische aandoening van de hersenen.

Het effect van de behandeling met 40 mg dexmethylfenidaathydrochloride, de farmacologisch actieve d-enantiomeer van Rilatine, op het QT/QTc interval werd geëvalueerd in een studie bij 75 gezonde vrijwilligers (mannen en vrouwen, tussen 18 en 45 jaar). De maximale gemiddelde verlenging van de QTcF intervallen was < 5 ms, en de bovenste limiet van het 90 % betrouwbaarheidsinterval was beneden 10 ms voor alle tijdgekoppelde vergelijkingen versus placebo. Dit was beneden de limiet van klinische relevantie en er was geen evidentie van blootstelling-responsrelatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rilatine

Na orale toediening wordt methylfenidaathydrochloride snel en bijna volledig geresorbeerd. Als gevolg van een belangrijk first pass effect bedraagt de systemische biologische beschikbaarheid slechts ongeveer 30 % (11 - 51 %) van de toegediende dosis. Gelijktijdige inname van voedsel versnelt de resorptie, maar heeft geen invloed op de geresorbeerde hoeveelheid. Maximale plasmaconcentraties van gemiddeld ongeveer 40 nmol/l (11 ng/ml) worden over het algemeen bereikt 1 à 2 uur na toediening van 0,30 mg/kg. De maximale plasmaconcentraties vertonen sterke interindividuele verschillen. De oppervlakten onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) en de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) zijn evenredig met de toegediende dosis.

Rilatine Modified Release

Na orale toediening van Rilatine Modified Release aan kinderen met een gediagnosticeerde deficitaire aandachtsstoornissen met hyperactiviteit en aan volwassenen, wordt methylfenidaat vlug geabsorbeerd en zijn plasmaconcentratie/tijdsprofiel is bifasisch (twee verschillende pieken met een interval van ongeveer 4 uur). De relatieve biologische beschikbaarheid van Rilatine Modified Release, éénmaal per dag toegediend, is vergelijkbaar met eenzelfde totale dosis Rilatine tweemaal per dag toegediend aan kinderen en volwassenen.

De schommelingen tussen de pieken en de dalen van de methylfenidaat plasmaconcentratie zijn veel kleiner voor Rilatine Modified Release, éénmaal per dag toegediend, vergeleken met deze verkregen met de Rilatine tabletten, tweemaal per dag toegediend.

Invloed van voedsel

Rilatine Modified Release mag toegediend worden met of zonder voedsel. Er werd geen verschil waargenomen in de farmacokinetiek van Rilatine Modified Release bij toediening met een ontbijt, rijk aan lipiden, of met appelmoes, vergeleken met de toediening op de nuchtere maag. Er werd geen enkele invloed aangetoond van de inname van voedsel op de dosis.

Patiënten die geen capsule kunnen inslikken, mogen de inhoud verdelen over zacht voedsel, zoals appelmoes (zie 'Posologie en wijze van toediening').

Distributie

In het bloed verdelen methylfenidaat en zijn metabolieten zich over het plasma (57 %) en de erythrocyten (43 %). De binding met serumeiwitten is zwak (10 - 33 %). Het schijnbaar distributievolume bedraagt ongeveer 13,1 l/kg.

Biotransformatie

De biotransformatie van methylfenidaat verloopt snel en is aanzienlijk. De maximale plasmaconcentraties van de belangrijkste niet-veresterde metaboliet (α -fenyl-2-piperidine-azijnzuur) worden bereikt ongeveer 2 uur na toediening en zijn 30 tot 50 maal hoger dan deze van de onveranderde substantie. De halfwaardetijd van α -fenyl-2-piperidine-azijnzuur is ongeveer tweemaal hoger dan deze van methylfenidaat en de systemische klaring bedraagt 0,17 l/u/kg. Slechts kleine hoeveelheden gehydroxyleerde metabolieten (bijv. hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn aantoonbaar. De therapeutische activiteit lijkt

hoofdzakelijk te danken te zijn aan de oorspronkelijke molecule.

Eliminatie

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van methylfenidaat bedraagt 2 uur en zijn gemiddelde systemische klaring 10 l/u/kg. Binnen de 48 tot 96 uur na orale toediening wordt 78 - 97 % van de toegediende dosis onder de vorm van metabolieten uitgescheiden in de urine en 1 - 3 % in de faeces. Slechts kleine hoeveelheden niet-gemetaboliseerd methylfenidaat worden in de urine teruggevonden (< 1 %). Het grootste deel van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden onder de vorm van α -fenyl-2-piperidine-azijnzuur (60 - 86 %).

Na toediening van Rilatine Modified Release bezit methylfenidaat een gemiddelde terminale plasma-halfwaardetijd van 3,5 uur en er bestaat dus geen enkel risico op accumulatie bij een éénmalige dagelijkse inname.

Specifieke populatie

Er zijn geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen hyperactieve kinderen en gezonde volwassen vrijwilligers. Gegevens, van patiënten met een normale nierfunctie, suggereren dat de renale eliminatie van methylfenidaat nagenoeg niet zou mogen veranderen in geval van een verminderde nierfunctie. De excretie van de metaboliet α -fenyl-2-piperidine-azijnzuur in de urine zou echter kunnen verminderd zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

Vruchtbaarheid

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 (dat wil zeggen: overlijden van alle jongen) werd bij maternaal toxische doses bij ratten opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rilatine : één tablet bevat methylfenidaathydrochloride 10 mg, lactose, tricalciumfosfaat, gelatine, tarwezetmeel, magnesiumstearaat en talk.

Rilatine Modified Release : één capsule bevat methylfenidaathydrochloride [10 mg; 20 mg; 30 mg; 40 mg], ammoniummethacrylaat copolymeer, methacrylzuur copolymeer, polyethyleenglycol, suikersferen, talk, tri-ethylcitraat, gelatine, titaandioxide (E 171), zwart en rood ijzeroxide (E 172) (10 en 40 mg), geel ijzeroxide (10, 30 et 40 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Rilatine : 2 jaar.

Rilatine Modified Release : 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rilatine: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Rilatine Modified Release: Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rilatine: blisterverpakkingen met 20 tabletten.

Rilatine Modified Release: flessen met 30 en 60 harde capsules met gereguleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geneeskundig voorschrift. Rilatine en Rilatine Modified Release zijn onderworpen aan de wetgeving betreffende verdoovende middelen.

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Duitsland
E-Mail: rilatine.medinfo.BE@infectopharm.com

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

Rilatine 10 mg tabletten: BE051597
Rilatine Modified Release 10 mg: BE426413
Rilatine Modified Release 20 mg: BE241534
Rilatine Modified Release 30 mg: BE241543
Rilatine Modified Release 40 mg: BE241552

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Rilatine 10 mg tabletten: 01 januari 1962
Rilatine Modified Release 10 mg: 28 augustus 2012
Rilatine Modified Release 20 mg, 30 mg & 40 mg: 9 december 2002
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022

Datum van goedkeuring van de tekst : 01/2024