

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medikinet retard 5 mg, Capsules met gereguleerde afgifte, hard
Medikinet retard 10 mg, Capsules met gereguleerde afgifte, hard
Medikinet retard 20 mg, Capsules met gereguleerde afgifte, hard
Medikinet retard 30 mg, Capsules met gereguleerde afgifte, hard
Medikinet retard 40 mg, Capsules met gereguleerde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Medikinet retard 5 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Elke capsule met gereguleerde afgifte, hard, bevat 5 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 4,35 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 63,57 - 72,71 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Medikinet retard 10 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Elke capsule met gereguleerde afgifte, hard, bevat 10 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 8,65 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 127,14 - 145,42 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Medikinet retard 20 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Elke capsule met gereguleerde afgifte, hard, bevat 20 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 17,30 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 114,65 - 131,13 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Medikinet retard 30 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Elke capsule met gereguleerde afgifte, hard, bevat 30 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 25,95 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 69,60 - 79,61 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Medikinet retard 40 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Elke capsule met gereguleerde afgifte, hard, bevat 40 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 34,60 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 92,80 - 106,14 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard

Medikinet retard 5 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Witte ondoorzichtige capsule body / witte ondoorzichtige capsule cap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes.

Medikinet retard 10 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard
Witte ondoorzichtige capsule body / lichtpaarse ondoorzichtige capsule cap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes.

Medikinet retard 20 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

Lichtpaarse ondoorzichtige capsule body / donkerpaarse ondoorzichtige capsule cap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes.

Medikinet retard 30 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

Lichtgrijze ondoorzichtige capsule body / donkerpaarse ondoorzichtige capsule cap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes.

Medikinet retard 40 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

Grijze ondoorzichtige capsule body / donkerpaarse ondoorzichtige capsule cap (18,0 mm) met witte en blauwe korreltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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 en volwassenen in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.

De behandeling moet worden geïnitieerd en plaatsvinden onder toezicht van een arts gespecialiseerd in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater voor volwassenen.

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD in kinderen

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de huidige criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD-10 en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

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

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.

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD in volwassenen

De diagnose moet worden gesteld volgens de DSM-criteria of de richtlijnen in ICD en moet gebaseerd zijn op een volledige anamnese en evaluatie van de patiënt.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Volwassenen met ADHD hebben symptoompatronen die worden gekenmerkt door rusteloosheid, ongeduld en onoplettendheid. Symptomen zoals hyperactiviteit hebben de neiging af te nemen met toenemende leeftijd, mogelijk als gevolg van aanpassing, neurologische ontwikkeling en zelfmedicatie. Onoplettende symptomen zijn prominenter aanwezig en hebben een grotere impact op volwassenen met ADHD. De diagnose bij volwassenen moet een gestructureerd interview met de patiënt omvatten om de huidige symptomen vast te stellen. De pre-existentie van ADHD in de kindertijd is vereist en moet retrospectief worden bepaald (door patiëntendossiers of indien niet beschikbaar door geschikte en gestructureerde instrumenten/interviews). Bevestiging door derden is wenselijk en Medikinet retard dient niet te worden gestart wanneer de verificatie van ADHD-symptomen in de kindertijd onzeker is. De diagnose mag niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van een of meer symptomen. De beslissing om een stimulerend middel bij volwassenen te gebruiken moet gebaseerd zijn op een zeer grondige beoordeling en de diagnose moet een matige of ernstige functiebeperking omvatten in ten minste twee situaties (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verschillende aspecten van het leven van een individu beïnvloeden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden geïnitieerd en plaatsvinden onder toezicht van een arts gespecialiseerd in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater voor volwassenen.

Screening voorafgaand aan de behandeling

Indien de nationale praktijk dit vereist, is bij volwassenen die Medikinet retard nog niet eerder gebruikt hebben, voorafgaand aan de start van de behandeling, advies van een cardioloog nodig om de afwezigheid van cardiovasculaire contra-indicaties te controleren. 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 bij kinderen moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden;
- Het gewicht moet regelmatig worden genoteerd bij volwassenen;
- 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

Algemene aspecten

- Een doserings-regime met de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering, waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden.
- Het effect treedt op binnen een uur na inname als de dosis voldoende hoog is.
- Kinderen dienen Medikinet retard niet te laat in de ochtend in te nemen, aangezien dit slaapstoornissen kan veroorzaken.
- Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar.

Kinderen

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Dosistitratie moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis. Dit wordt gewoonlijk bereikt met een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride in verdeelde doses. De aanbevolen startdosering is 5 mg één- of tweemaal per dag (bv. bij ontbijt en lunch). Vervolgens kan de dag-dosering zonodig met intervallen van een week worden verhoogd met 5 – 10 mg, tot een dosering die zowel goed wordt verdragen als voldoende effectief is.

Indien de behandelend arts van mening is dat gestart kan worden met een tweemaal daagse dosering, maar dat deze tweemaal daagse toediening niet praktisch is, kan vanaf het begin van de behandeling éénmaal daags Medikinet retard 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride in conventionele vorm.

Medikinet retard bestaat uit een deel met directe afgifte (50% van de dosis) en een deel met gereguleerde afgifte (50% van de dosis). Medikinet retard 10 mg geeft dus 5 mg methylfenidaat hydrochloride direct vrij en 5 mg methylfenidaat hydrochloride over langere periode. Het gedeelte van iedere dosis dat verlengd wordt afgegeven is zo gekozen dat het effect 's middags aanhoudt, zonder dat daar een extra dosis voor hoeft te worden ingenomen. Het levert therapeutische plasmaspiegels voor een periode van ca. 8 uur, wat overeenkomt met een schooldag en niet een hele dag (zie rubriek 5.2). Medikinet retard 20 mg, bijvoorbeeld, kan daarom in de plaats komen van 10 mg bij het ontbijt plus 10 mg bij de lunch van een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride.

Patiënten die al zijn ingesteld op een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride, kunnen overstappen naar een Medikinet retard capsule met een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering.

Als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen terugkeren.

Een kleine dosis (5 mg) van een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride laat op de dag kan dit probleem verhelpen. In dat geval kan voldoende controle van de symptomen worden bereikt met een tweemaal dagelijks doseringsregime van een conventionele vorm van methylfenidaat.

De voor- en nadelen van een kleine dosis van een conventionele vorm van methylfenidaat 's avonds dienen afgewogen te worden tegen problemen met gaan slapen.

Behandeling met Medikinet retard dient afgebroken te worden in het geval dat een additionele late dosis van een conventionele vorm van methylfenidaat nodig is, tenzij dezelfde extra dosis eveneens nodig was voor een doseringsregime van een conventionele behandeling van dezelfde ontbijt-/lunchdoseringen.

Een doseringsregime met de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaathydrochloride bij kinderen is 60 mg.

Volwassenen

Voortzetting van de behandeling met methylfenidaat

Volwassen patiënten die duidelijk voordeel hebben getoond van de behandeling met Medikinet retard in de kindertijd en/of adolescentie, kunnen de behandeling met Medikinet retard voortzetten tot in de volwassenheid, aanvankelijk met dezelfde dagelijkse dosis (mg/dag). Of een dosisaanpassing afhankelijk

van de werkzaamheid en verdraagbaarheid noodzakelijk of mogelijk is, moet regelmatig worden beoordeeld.

Volwassenen die nog niet eerder Medikinet retard hebben gebruikt

Elke behandeling met methylfenidaat vereist individuele dosistitratie tegen werkzaamheid en verdraagbaarheid, omdat de individuele respons aanzienlijk kan variëren. Het starten van de behandeling bij volwassenen voor wie Medikinet retard nieuw is, vereist daarom een zorgvuldige dosistitratie. Dosistitratie moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen startdoserings is 10 mg per dag, die indien nodig kan worden verhoogd met wekelijkse stappen van 10 mg in de dagelijkse dosis, afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van waargenomen werkzaamheid. De totale dagelijkse dosis moet 's morgens en' s middags in twee verdeelde doses worden gegeven.

Het doel van individuele titratie moet zijn om de laagste dagelijkse dosis te vinden waarmee een bevredigende symptoomcontrole wordt bereikt.

In vergelijking met kinderen en adolescenten kunnen volwassen patiënten een hogere dagelijkse dosis nodig hebben, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.

De maximale dagelijkse dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt en mag niet hoger zijn dan 1 mg/kg lichaamsgewicht. Ongeacht het lichaamsgewicht dient een maximale dagelijkse dosis van 80 mg methylfenidaathydrochloride niet te worden overschreden, omdat beperkte ervaring met dagelijkse doses hoger dan 80 mg uit klinische onderzoeken beschikbaar is.

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden)

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 kan gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt worden, wanneer het gebruikt wordt in kinderen met ADHD. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel 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 de patiënt te beoordelen (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

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

Ouderen

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij oudere patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten ouder dan 60 jaar.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Leverfunctiestoornis

Medikinet is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

Nierfunctiestoornis

Medikinet is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij deze

patiënten. **Wijze van toediening**

Oraal gebruik.

Medikinet retard moet worden ingenomen tijdens of na een maaltijd om zo een voldoende langdurige werking te verkrijgen en hoge plasmaspiegels te vermijden. Methylfenidaat hydrochloride wordt veel sneller uit Medikinet retard opgenomen, wanneer de capsule op een lege maag wordt ingenomen. In dat geval kan de afgifte onvoldoende lang aanhouden. Hierdoor dient Medikinet retard niet zonder voedsel te worden ingenomen.

Kinderen

Medikinet retard wordt 's morgens **tijdens** of **na het ontbijt** ingenomen.

Volwassenen

Medikinet retard wordt 's morgens en rond lunchtijd **tijdens** of **na de maaltijd** ingenomen.

De capsules dienen in geheel te worden doorgeslikt met behulp van vloeistof. Als alternatief kan men de capsule openen, de inhoud op een kleine hoeveelheid (eetlepel) appelmoes of yoghurt strooien en direct toedienen en vooral niet tot later bewaren. Na het toedienen van het geneesmiddel met een lepel appelmoes moet wat vloeistof worden gedronken. De capsules en de inhoud mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, 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.
- An-aciditeit van de maag met pH > 5,5 in de anamnese; tijdens behandeling met H₂-receptorblokkerende stoffen, protonpompremmers of met antacida.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle patiënten 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 de patiënt. Wanneer behandeling van kinderen wordt overwogen, moet de beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind worden gerelateerd aan de leeftijd van het kind (6 - 18 jaar).

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden)

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. 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 (kinderen), gewicht, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen. De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, ontwenningverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling.

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

Gebruik door ouderen

Methylfenidaat mag niet door oudere patiënten worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij patiënten ouder dan 60 jaar niet vastgesteld.

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

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

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat patiënten die methylfenidaat gebruikten, vaak een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie.

Veranderingen in diastolische en systolische bloeddrukwaarden werden ook waargenomen in gegevens van klinische onderzoeken bij volwassen ADHD-patiënten.

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. Methylfenidaat moet worden gestaakt bij patiënten die worden behandeld met herhaalde metingen van tachycardie, aritmie of verhoogde systolische bloeddruk (>95e percentiel) en verwijzing naar een cardioloog moet worden overwogen.

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

Plotseling overlijden en reeds bestaande cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige

hartaandoeningen

In relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij patiënten, 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 patiënten 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 stimulant.

Volwassenen

Plotselinge sterfgevallen, beroertes en hartinfarcten zijn gemeld bij volwassenen die stimulerende middelen gebruikten in de gebruikelijke doses voor ADHD. Hoewel de rol van stimulerende middelen in deze volwassen gevallen onbekend is, hebben volwassenen een grotere kans dan kinderen om ernstige structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen, kransslagaderaandoeningen of andere ernstige hartproblemen te krijgen. Volwassenen met dergelijke afwijkingen moeten in het algemeen ook niet worden behandeld met stimulerende middelen.

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

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.

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. Voordat de behandeling met methylfenidaat wordt gestart, moet de patiënt worden beoordeeld op reeds bestaande psychiatrische stoornissen en moet een familiegeschiedenis hiervan worden vastgesteld (zie rubriek 4.2). 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 patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt (zie rubriek 4.8). 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, rekening houdend dat opwaartse of neerwaartse titratie passend 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 (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gilles-de-la-tourettesyndroom 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

Angst, agitatie en spanning zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). 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. Voorafgaan 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 en gewicht

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen is een matig-ernstige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld. Gewichtsafname is gemeld bij gebruik van methylfenidaat bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

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

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden geobserveerd. De lengte, het gewicht en de eetlust bij kinderen 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. Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig gemonitord worden.

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.

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. Bij volwassenen moet alleen Medikinet retard gebruikt worden..

Voorzichtigheid is geboden bij het onderling uitwisselen van langwerkende formuleringen van methylfenidaat vanwege de verschillen tussen deze formuleringen in doseringsfrequentie, inname met voedsel en de bereikte plasmaconcentratie van het geneesmiddel.

Geneesmiddelscreening

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

Sporters moeten zich ervan bewust zijn dat dit geneesmiddel een positieve reactie kan veroorzaken bij antidopingtesten.

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 (zie rubriek 4.8).

Hulpstof: sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltose-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Hulpstof: natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, 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 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 werkzame stoffen 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 andere werkzame stof dat ook de bloeddruk kan verhogen (zie ook de rubrieken over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

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

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve werkzame stoffen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. In het geval van zeer hoge alcoholconcentraties kan het kinetische profiel veranderen in een meer direct afgifte-achtig patroon. 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 en de hartslag optreedt. Als er een operatie is gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

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

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

Gebruik met dopaminerge werkzame stoffen

Bij toediening van methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van dopaminerge werkzame stoffen, 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.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Medikinet retard dient niet samen met H₂-receptorblokkerende stoffen, protonpomprenners of antacida te worden gebruikt, aangezien dit tot een snellere afgifte van de totale hoeveelheid werkzame stof kan leiden.

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.

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

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is alleen 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.

Vruchtbaarheid

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

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

Methylfenidaat verbetert de aandacht. Echter, methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie, wazig zien, hallucinaties, en andere bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8). Medikinet retard kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen hij mogelijk gevaarlijke activiteiten moet vermijden, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In de lijst hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van Medikinet retard en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaat hydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Medikinet retard en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt. De lijst is gebaseerd op gegevens van kinderen, adolescenten en volwassenen.

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).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis

Soms: gastro-enteritis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie, trombocytopenie, anemie, trombocytopenische purpura

Niet bekend: pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling,

bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus*, huiduitslag en erupties*

Stofwisselings- en voedingsstoornissen*

Zeer vaak: verminderde eetlust**

Vaak: anorexia, matige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*

Psychische stoornissen*

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: abnormaal gedrag, agressie, affectlabiliteit, agitatie*, anorexia, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, rusteloosheid**, slaapprobleem**, verminderd libido***, paniekaanval***, stress***, bruxisme***

Soms: hypervigilantie, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, boosheid, suïcidale ideatie*, huilerigheid, psychotische stoornissen*, tics* of toename van reeds bestaande tics van het Gilles-de-la-Tourettesyndroom*, spanning***

Zelden: manie*, desoriëntatie, libidoprobleem

Zeer zelden: zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie

Niet bekend: waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logoroe. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: tremor**, overmatige slaperigheid (somnolentie), duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit

Soms: sedatie, acathisie***

Zeer zelden: convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere werkzame stoffen, dus de rol van methyلفenidaat hierbij is onduidelijk).

Niet bekend: cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale arteritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine, paresthesie[§], afasie[§], dysfemie

Oogaandoeningen

Soms: diplopie, wazig zien

Zelden: problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis

Niet bekend: droge ogen[§], oculaire hypertensie

Hartaandoeningen*

Vaak: tachycardie**, hartkloppingen, aritmieën

Soms: pijn op de borst

Zelden: angina pectoris

Zeer zelden: hartstilstand, myocardinfarct

Niet bekend: supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen, hartklachten[§]

Bloedvataandoeningen*

Vaak: hypertensie, perifere kou**

Zeer zelden: cerebrale arteritis en/of occlusie, Raynaud-fenomeen

Niet bekend: opvliegers[§], blozen[§]

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu**

Niet bekend: orofaryngeale pijn[§], epistaxis[§]

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid**, droge mond**

Vaak: Buikpijn, diarree, maagklachten, braken - Deze symptomen komen meestal voor aan het begin van de behandeling en kunnen versterkt worden door gelijktijdige inname van voedsel. Dyspepsie***, kiespijn***

Soms: obstipatie

Niet bekend: kokhalzen[§]

Lever- en galaandoeningen

Soms: Hogere leverenzymwaarden

Zeer zelden: afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: hyperhidrose**, alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria

Soms: angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen

Zelden: maculaire huiduitslag, erytheem

Zeer zelden: erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum

Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: artralgie

Soms: myalgie, spiertrekkingen, spierstijfheid***

Zeer zelden: spierkrampen

Niet bekend: trismus*

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: hematurie

Niet bekend: incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: gynaecomastie

Niet bekend: erectiele disfunctie, priapisme, toegenomen erecties en aanhoudende erectie, pijn in de borsten[§]

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*, gevoel van innerlijke onrust***, vermoeidheid**, dorst***

Zeer zelden: plotseling cardiaal overlijden *

Niet bekend: hyperpyrexie, aandachtsstoornis[§], griepachtige ziekte[§], asthenie[§], borstklachten

Onderzoeken

Vaak: veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies*

Soms: hartgeruis, verhoogde leverenzymwaarde

Zeer zelden: verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytentelling, abnormale telling witte bloedcellen

Niet bekend: bloed schildklierstimulerend hormoon verhoogd[§]

Sociale omstandigheden

Niet bekend: partnerstress[§], familiestress**

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: tinnitus[§]

*Zie rubriek 4.4

** Bijwerkingen uit klinisch onderzoeken bij volwassen patiënten die in een hogere frequentie zijn gemeld 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)

§ Frequentie afgeleid van klinische onderzoeken bij volwassen patiënten, maar kan ook relevant zijn voor kinderen en adolescenten.

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:

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 overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methylfenidaat uit Medikinet retard.

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 rhabdomyolyse.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met MEDIKINET RETARD 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 gelegegd 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 kan 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 hydrochloride is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, psychostimulantia, stoffen gebruikt bij ADHD en nootropica; centraal werkende sympathicomimetica.

ATC-code: N06BA04

Werkingsmechanisme

Medikinet retard heeft een mild CNS stimulerende werking met meer uitgesproken effect op geestelijke dan op motorische activiteiten. Het is niet geheel duidelijk hoe de werking bij de mens tot stand komt, maar deze wordt toegeschreven cortex stimulering en mogelijk aan stimulering van het reticulair activerend systeem.

De wijze waarop methylfenidaat effect uitoefent op geest en gedrag bij patiënten is niet goed vastgesteld, en evenmin hoe dit samenhangt met de conditie van het zenuwstelsel. Gedacht wordt aan het blokkeren van de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron en het verhogen van de afgifte van deze monoamines in de extraneuronale spleet.

Medikinet retard is een racemisch mengsel van d- en l-threo enantiomeren van methylfenidaat. De d-enantiomeer is farmacologisch sterker werkzaam dan de l-enantiomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Na goedkeuring voor de behandeling van ADHD bij kinderen is Medikinet retard onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten. 363 patiënten werden onderzocht in de EMMA-studie (1) gedurende een behandelingsperiode van 24 weken. In de QUMEA-studie (2) werden 162 patiënten gedurende in totaal 20 weken behandeld. Na de 8-weken-dubbelblinde fase hiervan werden alle patiënten nog 12 weken in de open fase behandeld met Medikinet-retard. De belangrijkste doelparameter in beide studies was vermindering van de WRI-score (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Het meettijdstip was week 24 (studie 1) of week 8 (studie 2).

De dagelijkse dosis werd individueel getitreerd in wekelijkse stadia beginnend met 10 mg per dag afhankelijk van de werkzaamheid en verdraagbaarheid (onderzoek 1) of beginnend met een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht (onderzoek 2). Een dosis van 60 mg per dag (onderzoek 1) of 1 mg/kg lichaamsgewicht (onderzoek 2) mag niet worden overschreden. In het eerste onderzoek was de gemiddelde dosis methylfenidaat op het eindpunt lager, 0,55 mg/kg lichaamsgewicht (toegediende dagelijks dosis min. 10 mg, max. 60 mg) vergeleken met het tweede onderzoek, gemiddeld 0,9 mg/kg lichaamsgewicht (toegediende dagelijkse dosis min. 20 mg, max. 120 mg). Een grotere effectgrootte voor de gehele onderzoekspopulatie werd berekend bij toediening van een hogere gemiddelde dosis (0,9 mg/kg lichaamsgewicht), zoals het geval was in het QUMEA-onderzoek. De klinische onderzoeken leverden slechts beperkte ervaring op met dagelijkse doses van meer dan 80 mg, aangezien slechts 2 patiënten werden behandeld met 120 mg/dag.

Dosis/Gendereffecten

De resultaten van de eerste studie (EMMA) laten zien dat genderspecifieke verschillen in de respons op methylfenidaat en de mogelijkheid dat vrouwen kunnen profiteren van lagere doses niet kunnen worden uitgesloten. Deze studie toonde alleen werkzaamheid aan bij mannen in het hoogste dosisbereik met MPH > 0,7 mg/kg lichaamsgewicht. Bij vrouwen werd de werkzaamheid echter ook aangetoond in het lage (<0,3 mg/kg lichaamsgewicht) en middelste dosisbereik (0,3-0,7 mg/kg lichaamsgewicht). Wat betreft de vermindering van de symptomen, vertoonden vrouwen in de groep met hoge doses geen significant effect en, wat betreft de respons, was de werkzaamheid vergelijkbaar met die in groepen met lagere doses.

In de tweede studie (QUMEA) konden deze genderspecifieke effecten niet betrouwbaar worden bevestigd. Dit kwam omdat het lage dosisbereik niet werd toegediend en slechts enkele patiënten in het middelste dosisbereik werden behandeld. In de groep met hoge doses was de respons bij vrouwen significant hoger in de vergelijking tussen verum en placebo. Voor mannen werd een niet-significant resultaat verkregen. Met betrekking tot de belangrijkste doelparameter (WRI-reductie in week 8) werd een significante scoreverlaging in vergelijking met placebo verkregen bij zowel mannen als vrouwen.

De volgende gegevens zijn verkregen voor de gehele onderzoekspopulatie:

Met betrekking tot de vermindering van de totale WRI-score in het EMMA-onderzoek was de verandering van baseline naar week 24 -18,88 op verum vergeleken met -13,99 op placebo, wat een effectgrootte

opleverde van 0,39, 95% BI (0,18; 0,63, voor effectgrootte) $p = 0,002$. (ANOVA met behulp van LOCF voor ontbrekende waarden). In de QUMEA was de verandering van baseline tot week 8 -13,2 op verum vergeleken met -6,2 op placebo, wat een effectgrootte opleverde van 0,54, 95% BI (0,22; 0,85, voor effectgrootte) $p = 0,0001$. (ANOVA met behulp van LOCF voor ontbrekende waarden).

Het herberekende responderpercentage werd bepaald als: Responder: Patiënten met WRAADDS Score 30% reductie of meer en zonder te stoppen met het onderzoek, Niet-responder: Patiënten met minder reductie in WRAADDS score of vroegtijdig stoppen met het onderzoek om elke reden, wat leidt tot ontbrekende waarden in week 24 of 8. In de EMMA-studie was het herberekende responspercentage 128 (53%) in de verumgroep versus 44 (37%) in de placebogroep (week 24, Fisher's exact test, tweezijdig, 0,0051). Het herberekende responderpercentage in de QUMEA-studie in week 8 was 41 (49%) versus 14 (18%) (verum versus placebo, Fishers exacte toets, tweezijdig, $p < 0,0001$).

Medikinet retard werd ook onderzocht in een verder gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study - COMPAS-onderzoek) bij 433 volwassen patiënten. Dit onderzoek is uitgevoerd met Medikinet retard, dat in Duitsland een nationale vergunning heeft gekregen als "Medikinet adult".

De deelnemers krijgen ofwel cognitief-gedragsmatige groepspsychotherapie ofwel individueel klinisch management met het aanbod voor counseling in individuele sessies naast dagelijkse doses placebo of Medikinet retard. De behandeling duurde 52 weken.

De primaire uitkomst van het onderzoek was vermindering van ADHD-symptomen, beoordeeld aan de hand van een afname van de CAARS-O:L-score vanaf baseline tot het einde van de eerste 12 weken van de behandeling.

Als gevolg hiervan was een combinatie van groepstherapie of klinische behandeling met Medikinet retard superieur aan dezelfde combinatie met placebo wat betreft een verbetering van ADHD-symptomen. ADHD-symptomen verbeterden aanzienlijk tijdens behandeling met Medikinet retard ($n = 210$; aangepaste gemiddelde ADHD-indexscore, 16,2; $ES = -0,81$), in vergelijking met placebo ($n = 209$; aangepaste gemiddelde ADHD-indexscore, 17,9; $ES = -0,50$). Het verschil was statistisch significant (verschil in ADHD-indexscorewaarden van Medikinet retard vs. Placebo -1,7; 97,5% BI, -3,0 vs. -0,4; 95% BI, -2,8 vs. -0,6; $P = 0,003$).

De gemiddelde dagelijkse dosis (SD) bij de 179 patiënten die met Medikinet retard werden behandeld, was 48,8 (20,2) mg.

De COMPAS-studie toonde aan dat psychologische interventies onder gecontroleerde omstandigheden bij volwassenen een superieur behandelresultaat gaven (gedurende 52 weken) in combinatie met Medikinet retard in vergelijking met een combinatie met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaspiegel na inname van MEDIKINET RETARD verloopt in twee fasen; in het begin een scherpe opgaande curve gelijk aan die van conventionele methylfenidaat hydrochloride tabletten, en een tweede stijging ongeveer 3 uur later, gevolgd door een geleidelijke afname.

Bij inname door volwassenen na het ontbijt, lost het gedeelte met directe afgifte snel op en resulteert in een eerste piek in de plasmaconcentratie. Na passage door maag en dunne darm komt methylfenidaat hydrochloride vrij uit het gedeelte met verlengde afgifte. Dit levert een 3-4 uur durend plateau op, tijdens welke de concentratie niet onder 75% van de maximum plasmaconcentratie komt. De hoeveelheid methylfenidaat hydrochloride die wordt geabsorbeerd is na eenmaal daagse dosering vergelijkbaar met die na tweemaal daagse dosering van een conventionele tablet met directe afgifte.

MEDIKINET RETARD combineert de voordelen van snelle werking met een lang aanhoudend plateau waarde.

De volgende farmacokinetische parameters zijn gemeten na eenmalige inname van MEDIKINET RETARD 20 mg na het ontbijt.

$c_{\max} = 6.4 \text{ ng/ml}$, $t_{\max} = 2.75 \text{ u}$, $AUC_{\text{inf}} = 48.9 \text{ ng.u.ml}^{-1}$ en $t_{1/2} = 3.2 \text{ u}$.

De AUC en de maximum plasmaspiegel zijn proportioneel met de gegeven dosis.

Inname met voedsel

Inname met een vetrijke maaltijd vertraagt de absorptie (T_{\max}) met ongeveer 1,5 uur.

Er is geen verschil in beschikbaarheid van Medikinet retard tussen een gewoon of calorierijk ontbijt. De plasmacurves zijn gelijk voor wat betreft snelheid en mate van absorptie.

Het is noodzakelijk om Medikinet retard tijdens of na het ontbijt in te nemen. Het voedsel zorgt voor een significante en relevante vertraging. Dit verklaart waarom het met voedsel ingenomen dient te worden. Toediening zonder voedsel heeft een risico op dosis dumping.

Toedienen van capsule-inhoud

De c_{\max} , t_{\max} en AUC zijn gelijk voor het toedienen als intacte capsule en het toedienen van losse capsule-inhoud. Medikinet retard kan daarom worden ingenomen als intacte capsule of de capsule kan worden geopend en de inhoud gestrooid op appelmoes of ander zacht voedsel, en onmiddellijk zonder kauwen worden ingeslikt.

Systemische beschikbaarheid

Door een groot first-pass effect is de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11-51%) van de dosis.

Verdeling

Methylfenidaat en zijn metabolieten worden in het bloed verdeeld over plasma (57%) en erythrocyten (43%). De plasma-eiwit binding van methylfenidaat en zijn metabolieten is laag (10-33%). Het verdelingsvolume na eenmalige intraveneuze dosis is 2,2 l/kg (2,65 ± 1,1 l/kg voor d-methylfenidaat en 1,8±0,9 l/kg voor l-methylfenidaat).

Uitscheiding

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 2 uur.

De gemiddelde klaring na eenmalige intraveneuze toediening is 0,565 l/u/kg (0,40 ± 0,12 l/u/kg voor d-methylfenidaat en 0,73 ± 0,28 l/u/kg voor l-methylfenidaat). Na orale toediening wordt ongeveer 78-97% van de dosis uitgescheiden binnen 48-96 uur met de urine en 1-3% met de faeces als metabolieten. Alleen kleine hoeveelheden (< 1%) onveranderd methylfenidaat zijn aangetroffen in de urine. Het grootste gedeelte van een intraveneuze dosis (89%) wordt binnen 16 uur met de urine uitgescheiden als ritalinezuur, waarschijnlijk onafhankelijk van de pH.

De renale excretie van ritalinezuur kan afnemen bij verminderde nierfunctie.

Het grootste gedeelte van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als alfa-fenyl-2-piperidine azijnzuur (PPAA; 60-86%).

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van Medikinet retard bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht.

Er zijn blijkbaar geen verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen kinderen met hyperkinetische stoornis/ADHD en gezonde volwassen proefpersonen.

Ouderen

De farmacokinetiek van Medikinet retard bij patiënten van 65 jaar en ouder is niet onderzocht.

Nierfunctiestoornis

De eliminatiegegevens geven aan dat bij patiënten met een normale nierfunctie de renale excretie van onveranderd methylfenidaat nauwelijks vermindert bij een verminderde nierfunctie. De renale excretie van de metaboliet PPAA kan echter gereduceerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (met daarin sucrose en maïszetmeel)

methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)

Talk

Triethylcitraat

Polyvinylalcohol

Macrogol 3350

Polysorbaat 80

Natriumhydroxide

Natriumlaurylsulfaat

Simeticon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Methylcellulose

Sorbinezuur

Indigokarmijn, aluminiumlak (E132)

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

Gezuiverd water

- Het capsuleomhulsel van Medikinet retard 10 mg en 20 mg bevat bovendien:

Erythrosine (E127)

Patentblauw V (E131)

- Het capsuleomhulsel van Medikinet retard 30 mg en 40 mg bevat bovendien:

Erythrosine (E127)

Zwart ijzeroxide (E172)

Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 28 of 30 capsules met gereguleerde afgifte, hard in heldere PVC/PVdC blisterverpakkingen met hitte gesloten aan aluminium folie.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Duitsland

Tel: 0049(0)2371 937-0

e-mail: info@medice.de

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

Medikinet retard 5 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard	BE 381561
Medikinet retard 10 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard	BE 381577
Medikinet retard 20 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard	BE 381586
Medikinet retard 30 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard	BE 381595
Medikinet retard 40 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard	BE 381604

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30-11-2010

Datum van hernieuwing van de vergunning: 25-04-2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2025