

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medikinet 5 mg, tabletten  
Medikinet 10 mg, tabletten  
Medikinet 20 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### **Medikinet 5 mg, tabletten**

Elke tablet bevat 5 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 4,35 mg methylfenidaat.  
Hulpstof met bekend effect: 42,28 mg lactose per tablet.

#### **Medikinet 10 mg, tabletten**

Elke tablet bevat 10 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 8,65 mg methylfenidaat.  
Hulpstof met bekend effect: 40,85 mg lactose per tablet.

#### **Medikinet 20 mg, tabletten**

Elke tablet bevat 20 mg methylfenidaat hydrochloride, equivalent aan 17,30 mg methylfenidaat.  
Hulpstof met bekend effect: 38,48 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

#### **Medikinet 5 mg, tabletten**

Witte ronde tablet met een breuklijn aan beide zijden en inkepingen aan de randen met inscriptie "S" op beide helften.  
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

#### **Medikinet 10 mg, tabletten**

Witte ronde tablet met een breuklijn aan beide zijden en inkepingen aan de randen met inscriptie "M" op beide helften.  
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

#### **Medikinet 20 mg, tabletten**

Witte ronde tablet met een breuklijn aan beide zijden en inkepingen aan de randen met inscriptie "L" op beide helften.  
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### **Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)**

Medikinet 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 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.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### **Dosering**

**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 hydrochloride is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Dosistitratie moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis. Het effect treedt op binnen een uur na inname als de dosis hoog genoeg is.

De aanbevolen startdosering is 5 mg één- of tweemaal per dag (bv. bij ontbijt en lunch). Vervolgens kan de dag-dosering zodanig met intervallen van een week worden verhoogd met 5 – 10 mg, tot een dosering die zowel goed wordt verdragen als voldoende effectief is. Doses hoger dan 60 mg per dag worden niet aanbevolen. De totale dagelijkse dosis moet in verdeelde doses worden toegediend (meestal 2-3).

Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen/ ADHD dient het tijdstip van toediening van de Medikinet tabletten zodanig te worden gekozen dat het effect maximaal is op momenten dat dit het meest nodig is, om zo problemen op school en in sociaal gedrag tegen te gaan.

De laatste doses dienen over het algemeen niet binnen 4 uur vóór het slapen gaan toegediend te worden om problemen met het in slaap komen te voorkomen. Echter, als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen terugkeren. Een kleine extra dosis (5 mg) 's avonds kan dit probleem verhelpen. De voor- en nadelen van een kleine dosis 's avonds dienen afgewogen te worden tegen problemen met het in slaap komen.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaathydrochloride is 60 mg.

### **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.

### **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**

Medikinet 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 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.

De tabletten dienen in geheel of verdeeld in twee helften te worden doorgeslikt met behulp van wat vloeistof, tijdens maaltijden of erna.

Het effect van voedsel op de absorptie van methylfenidaat uit Medikinet tabletten is niet onderzocht, maar kan niet worden uitgesloten. Daarom wordt aanbevolen Medikinet tabletten steeds op dezelfde tijd ten opzichte van maaltijden in te nemen, dat wil zeggen steeds op dezelfde tijd, iedere dag weer, bij voorkeur tijdens of direct na de maaltijd.

### **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.

### **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 (6 - 18 jaar).

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

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

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer

dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om 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**

Medikinet 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 palpaties, 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 Ausgangssituatie. 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).

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 stimulans.

### **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 kinderen en adolescenten 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 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. 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**

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

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

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden 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.

### **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.

Atleten dienen zich ervan bewust te zijn dat dit geneesmiddel mogelijk een positieve reactie kan geven bij "anti-doping" testen.

### **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: lactose**

Dit geneesmiddel bevat lactose: patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

## 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. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te nuttigen.

#### Gebruik met voedsel

Er zijn geen studies uitgevoerd waarbij de mogelijke invloed van voedsel is onderzocht. Daarom wordt aanbevolen Medikinet tabletten steeds op dezelfde tijd ten opzichte van maaltijden in te nemen, dat wil zeggen steeds op dezelfde tijd, iedere dag weer, bij voorkeur tijdens of direct na de maaltijd (zie rubriek 4.2).

#### 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.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Gegevens afkomstig van een cohortonderzoek met in totaal ongeveer 3.400 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren, duiden niet op een verhoogd risico op geboortefwijkingen in het algemeen. Hartafwijkingen kwamen iets vaker voor (gepooled aangepast relatief risico, 1,3; 95%-BI, 1,0–1,6), overeenkomend met 3 extra zuigelingen die geboren worden met een aangeboren hartafwijking per 1.000 vrouwen die methylfenidaat 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 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 en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Medikinet 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: gastroenteritis

**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\*\*, slaapstoornis\*\*, verminderde libido\*\*\*, paniekaanval\*\*\*, stress\*\*\*, bruxisme

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

Zelden: manie\*, desoriëntatie, libidostoornis

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, akathisie\*\*\*

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 methylfenidaat hierbij is onduidelijk).

Niet bekend: cerebrovasculaire stoornissen\* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrale artritis, cerebrale occlusie en cerebrovasculaire accidenten (CVA)), grand mal convulsies\*, migraine, dysfemie

**Oogaandoeningen**

Soms: Diplopie, wazig zien

Zelden: problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis

**Hartaandoeningen\***

Vaak: tachycardie\*\*, hartkloppingen, aritmiën  
Soms: pijn op de borst  
Zelden: angina pectoris  
Zeer zelden: hartstilstand, myocardinfarct  
Niet bekend: supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen

#### **Bloedvataandoeningen\***

Vaak: hypertensie, perifere kou\*\*  
Zeer zelden: cerebrale artritis en/of occlusie, Raynaud-fenomeen

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak: Hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu  
Niet bekend: epistaxis

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid\*\*, droge mond\*\*  
Vaak: Buikpijn, maagklachten, braken, droge mond, dyspepsie\*\*\*, kiespijn\*\*\*, diarree (Deze symptomen komen meestal voor aan het begin van de behandeling en kunnen versterkt worden door gelijktijdige inname van voedsel)  
Soms: obstipatie

#### **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  
Niet bekend: droge huid

#### **Skeletspier-stelsel- en bindweefselaandoeningen**

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

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen\*, gevoel van innerlijke rusteloosheid\*\*\*, vermoeidheid\*\*, dorst\*\*\*  
Soms: pijn op de borst  
Zeer zelden: plotseling cardiaal overlijden  
Niet bekend: Borstklachten, hyperpyrexie

#### **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

\*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)

#### 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](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### **Tekenen en symptomen**

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

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met Medikinet 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 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 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 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 Medikinet effect uitoefent op geest en gedrag bij kinderen 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 is een racemisch mengsel van d- en l-threo enantiomeren van methylfenidaat. De d-enantiomeer is farmacologisch sterker werkzaam dan de l-enantiomeer.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Medikinet wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Door een groot 'first-pass' effect is de absolute biobeschikbaarheid laag, slechts 30% (11-51%). Voedsel versnelt de absorptie, maar het heeft geen effect op de totale geabsorbeerde hoeveelheid. Maximum plasmaspiegels van 7 ng/ml worden bereikt na ca 1-2 uur na innemen van 10 mg, maar de hoogte van de spiegels verschilt aanzienlijk per individu.

Er bestaan grote inter- en intra-individuele verschillen in plasmaspiegels, maar het therapeutisch effect hiervan is onduidelijk. De relatief korte halfwaardetijd komt goed overeen met de werkingsduur van 1-4 uur.

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 ( $2,65 \pm 1,1$  l/kg voor d-methylfenidaat en  $1,8 \pm 0,9$  l/kg voor l-methylfenidaat).

Biotransformatie

De biotransformatie van methylfenidaat is snel en extensief. Maximale plasmaconcentraties van 2-fenyl-2-piperidyl azijnzuur (PPAA) worden bereikt ongeveer 2 uur na toediening van methylfenidaat. Deze zijn 30-50 keer hoger dan de concentraties van de onveranderde substantie. De halfwaardetijd van PPAA is grofweg tweemaal zo lang als van methylfenidaat en de gemiddelde systemische klaring is 0,17 l/u/kg. Alleen kleine hoeveelheden gehydroxyleerde metabolieten (bv. hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn aantoonbaar. De therapeutische werking lijkt hoofdzakelijk veroorzaakt te worden door het onveranderde bestanddeel.

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 ( $0,40 \pm 0,12$  l/u/kg voor d-methylfenidaat en  $0,73 \pm 0,28$  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.

Er zijn geen wezenlijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat bij kinderen met een hyperkinetische aandoeningen / ADHD en gezonde volwassen vrijwilligers. Er zijn geen gegevens over farmacokinetiek van methylfenidaat bij kinderen jonger dan 6 jaar of ouderen boven 65 jaar.

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%).

Karakteristieken bij patiënten

Er zijn geen wezenlijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat in hyperactieve kinderen en gezonde volwassen vrijwilligers. 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 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**

Microkristallijne cellulose  
Verstijfseld maiszetmeel  
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Medikinet 5 mg, tabletten  
Verpakkingen van 28 of 30 tabletten in witte ondoorzichtige PVC/PE/PVdC blisterverpakkingen met hitte gesloten aan aluminium folie.

#### **Medikinet 10 mg, tabletten**

Verpakkingen van 28 of 30 tabletten in witte ondoorzichtige PVC/PVdC blisterverpakkingen met hitte gesloten aan aluminium folie.

#### **Medikinet 20 mg, tabletten**

Verpakkingen van 28 of 30 tabletten in witte ondoorzichtige 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**

Geen bijzondere vereisten.

## **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 5 mg, tabletten BE 381534

MEDIKINET 10 mg, tabletten BE 381543

MEDIKINET 20 mg, tabletten BE 381552

## **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**

Herzieningsdatum: 09/2022

Goedkeuringsdatum: 04/2024