

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl Sandoz retard 18 mg, tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat HCl Sandoz retard 36 mg, tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat HCl Sandoz retard 54 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 18 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 36 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 54 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 6,42 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

18 mg tabletten met verlengde afgifte:

Lichtgele, ronde (diameter 8 mm), filmomhulde tablet met een afgifte-opening (zichtbaar, klein, rond gaatje) aan een zijde.

36 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte, ronde (diameter 10 mm), filmomhulde tablet met een afgifte-opening (zichtbaar, klein, rond gaatje) aan een zijde.

54 mg tabletten met verlengde afgifte:

Rode, ronde (diameter 10 mm), filmomhulde tablet met een afgifte-opening (zichtbaar, klein, rond gaatje) aan een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

Methylfenidaat HCl Sandoz retard 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 gestart worden door en onder toezicht staan van een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van ADHD, zoals een kinderarts gespecialiseerd in ADHD of een kinder- en jeugdpsychiater.

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij kinderen

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de huidige DSM-criteria of ICD-richtlijnen en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en evaluatie van de patiënt. Bevestiging door derden is wenselijk en 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 niet een enkelvoudige diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik noodzakelijk van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen.

Een uitgebreid behandelprogramma omvat gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals een chronische voorgeschiedenis van een korte aandachtsspanne, gemakkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen verminderd 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 in het algemeen 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 registratie-indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart worden door en onder toezicht staan van een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van ADHD, zoals een kinderarts gespecialiseerd in ADHD of een kinder- en jeugdpsychiater.

Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat de cardiovasculaire uitgangswaarde van de patiënt beoordeeld wordt, waaronder bloeddruk en hartfrequentie. De uitgebreide anamnese moet gelijktijdig toegediende geneesmiddelen vastleggen, evenals 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Doorlopende controle

De groei, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden gecontroleerd (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 moet bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op het risico van doorgeven, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Dosistitratie

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

Voor degenen die een dosering tussen de 18 en 36 mg willen voorschrijven, is er een dosissterkte van 27 mg beschikbaar van andere farmaceutische bedrijven.

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

De dosis kan worden aangepast in stappen van 18 mg. In het algemeen kan de dosis eenmaal per week worden aangepast.

De maximale dagelijkse dosering Methylfenidaat HCl Sandoz retard is 54 mg.

Dosering

Patiënten die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn:

Methylfenidaat HCl Sandoz retard hoeft niet bij alle patiënten met het ADHD-syndroom geïndiceerd te zijn. Het gebruik van lagere doseringen van methylfenidaatformuleringen met directe afgifte kan voldoende zijn om patiënten te behandelen die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn. Voorzichtige dosistitratie door de behandelende arts is nodig om onnodig hoge doseringen methylfenidaat te vermijden. Voor patiënten die niet met methylfenidaat behandeld worden of voor patiënten die behandeld worden met andere stimulantia dan methylfenidaat, is de aanbevolen begindosering van Methylfenidaat HCl Sandoz retard eenmaal per dag 18 mg.

Patiënten reeds onder behandeling met methylfenidaat:

In tabel 1 is de aanbevolen dosering Methylfenidaat HCl Sandoz retard weergegeven bij patiënten die behandeld worden met driemaal daags methylfenidaat in doseringen van 15 tot 45 mg/dag. De aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de bestaande behandeling en het klinische oordeel hierover.

TABEL 1: Aanbevolen dosisconversie van een andere behandeling met methylfenidaathydrochloride, voor zover beschikbaar, naar Methylfenidaat HCl Sandoz retard

Huidige dagdosering methylfenidaathydrochloride	Aanbevolen dosering Methylfenidaat HCl Sandoz retard
5 mg methylfenidaat driemaal per dag	18 mg eenmaal per dag
10 mg methylfenidaat driemaal per dag	36 mg eenmaal per dag
15 mg methylfenidaat driemaal per dag	54 mg eenmaal per dag

Als na een adequate aanpassing van de dosering gedurende een periode van een maand geen verbetering van de symptomen optreedt, dient de behandeling met Methylfenidaat HCl Sandoz retard te worden stopgezet.

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

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

Dosisreductie en beëindigen van de behandeling

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

Speciale populaties

Volwassenen

Bij adolescenten bij wie de symptomen tot in de volwassenheid aanhouden en die duidelijk baat hebben gehad bij de behandeling, kan het wenselijk zijn om de behandeling met dit medicijn op volwassen leeftijd wordt voortgezet. Het starten van een behandeling met methylfenidaat bij volwassenen is echter niet geschikt (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Methylfenidaat dient niet gebruikt te worden bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. Methylfenidaat HCl Sandoz is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Leverinsufficiëntie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Wijze van toediening

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

Methylfenidaat HCl Sandoz retard kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Methylfenidaat HCl Sandoz retard dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met wat vloeistof en mag niet worden gekauwd, gebroken of geplet (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor methylfenidaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom

- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na het stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens het risico op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornis, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed onder controle is)
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, waaronder ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamisch significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door disfunctie van de ionenkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen, waaronder vasculitis of beroerte.

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 de behandeling van kinderen overwogen wordt, moet de beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind gerelateerd zijn aan de leeftijd van het kind (6-18 jaar).

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch in gecontroleerde klinische onderzoeken 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 richtlijnen in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en regelmatig 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 omvatten onder meer (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 kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden), moet periodiek het nut van het geneesmiddel opnieuw evalueren door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling de toediening van methylfenidaat minimaal eens per jaar te onderbreken 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 dient niet gebruikt te worden bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. Methylfenidaat HCl Sandoz retard is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia, moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (waaronder beoordeling op een familiegeschiedenis van plotseling cardiaal of onverklaard overlijden of levensbedreigende aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek plaatsvinden om te bepalen of een hartziekte aanwezig is. Als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte of voorgeschiedenis wijzen, dient de patiënt nadere specialistische cardiale evaluatie te ondergaan. Patiënten die tijdens behandeling met methylfenidaat symptomen ontwikkelen zoals palpitaties, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte, moeten onmiddellijk specialistische 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 vaker veranderingen van meer dan 10 mm Hg in de diastolische en systolische bloeddruk doormaakten in vergelijking met de controles. Verhoogde diastolische en systolische bloeddrukwaarden werden ook waargenomen in klinische onderzoeksgegevens van volwassen ADHD-patiënten. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend. Gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen, in het bijzonder wanneer behandeling tijdens de jeugd/adolescentie werd voortgezet op volwassen leeftijd, kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische toestand ongunstig kan worden beïnvloed door een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosering en daarna minimaals eens in de 6 maanden worden genoteerd in een percentielgrafiek.

De behandeling met methylfenidaat moet worden stopgezet bij patiënten onder behandeling waarbij herhaaldelijk tachycardie, aritmie of een verhoogde systolische bloeddruk (> 95^e percentiel) wordt gemeten en doorverwijzing 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 specialist (zie rubriek 4.3).**

Plotseling overlijden en reeds bestaande structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen
Plotseling overlijden is gemeld in samenhang met het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel in gebruikelijke doseringen bij patiënten, van wie sommige structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico op plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij patiënten met bekende structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulerend geneesmiddel.

Volwassenen

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

Misbruik en cardiovasculaire 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 bij elk bezoek nadat behandeling met methylfenidaat is gestart, 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 het eerste verschijnen van de symptomen kan de eerste indicatie zijn van een onderliggend klinisch probleem. Een vroege diagnose, gebaseerd op een hoge 'index of suspicion', kan een onmiddellijk staken van methylfenidaat en een vroege behandeling mogelijk maken. De diagnose moet daarom worden overwogen bij elke patiënt die tijdens behandeling met methylfenidaat nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met cerebrale ischemie. Deze symptomen kunnen onder meer bestaan uit ernstige hoofdpijn, een verdoofd gevoel, zwakte, paralyse en een stoornis van de coördinatie, het gezichtsvermogen, het spraakvermogen, het taalgebruik of het geheugen.

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

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. Voordat de behandeling met methylfenidaat wordt opgestart, dient de patiënt onderzocht te worden op bestaande psychische stoornissen en moet ook de familiegeschiedenis met betrekking tot psychische stoornissen achterhaald worden (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 moet bij elke aanpassing van de dosering en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd. Beëindigen van de behandeling kan 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 gedachtestoornis verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling optredende psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen worden veroorzaakt door methylfenidaat in de gebruikelijke doses (zie rubriek 4.8). Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of die mogelijk veroorzaakt zijn door methylfenidaat. Beëindigen 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. Agressie is gemeld bij patiënten die behandeld werden met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Patiënten die met methylfenidaat behandeld worden, moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosering en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime

beoordelen, ermee rekening houdend dat een geleidelijke verhoging of verlaging van de dosis aangewezen kan zijn. Onderbreking van de behandeling kan worden overwogen.

Suïcidale neigingen

Patiënten die tijdens de behandeling van ADHD suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag ontwikkelen, 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 mogelijk causaal verband is met de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en beëindigen 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-Tourette-syndroom (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie op tics of het Gilles-de-la-Tourette-syndroom 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 dosering 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 behandeld werden met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Methylfenidaat wordt ook in verband gebracht met verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Angst heeft bij sommige patiënten geleid tot het beëindigen van de behandeling met methylfenidaat. 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 dosering en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van deze symptomen.**

Vormen van bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (waaronder onbehandelde type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaand aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben op een bipolaire stoornis; deze screening moet onder meer een gedetailleerde psychische voorgeschiedenis inhouden, met inbegrip van een familiegeschiedenis voor wat betreft suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. **Een zorgvuldige controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie hierboven onder 'Psychische stoornissen' en rubriek 4.2). Bij elke aanpassing van de dosering 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 zijn een matig ernstige afname van de gewichtstoename en een groeivertraging gemeld. Er is melding gemaakt van gewichtsafname bij de behandeling van volwassenen met methylfenidaat (zie rubriek 4.8).

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

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden gecontroleerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd, waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden.

Bij patiënten die niet groeien, langer worden of aankomen zoals mag worden verwacht, kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken. Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig gecontroleerd worden.

Epileptische aanvallen

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

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.

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

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

Misbruik, verkeerd gebruik en doorgeven

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

Vanwege de kans op misbruik, verkeerd gebruik of doorgeven moet methylfenidaat met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende 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 misbruikstoornis (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 labiele patiënten, zoals patiënten met een verslaving aan drugs of alcohol in de voorgeschiedenis, omdat deze patiënten de dosering op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

Voor sommige patiënten met een verhoogd risico op een misbruikstoornis is methylfenidaat of een ander stimulant mogelijk niet geschikt en moet behandeling met andere middelen dan stimulantia worden overwogen.

Beëindigen van de behandeling

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

Bij beëindiging in geval van misbruik is een zorgvuldige supervisie noodzakelijk omdat een ernstige depressie kan optreden.

Vermoeidheid

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

Keuze van het methylfenidaatpreparaat

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

Geneesmiddelscreening

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

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nier- of 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 wijzen op ernstige nier- of leveraandoeningen, moet beëindiging van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Kans op gastro-intestinale obstructie

Omdat de methylfenidaat tablet met verlengde afgifte niet vervormbaar is en in het maagdarmkanaal nauwelijks van vorm verandert, mag dit middel doorgaans niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige maagdarmvernauwing (pathologisch of iatrogeen), en ook niet aan patiënten met dysfagie of aan patiënten die aanzienlijke moeite hebben met het doorslikken van tabletten. In zeldzame gevallen is melding gemaakt van obstructieve symptomen bij patiënten met bekende stricturen die samenhangen met het innemen van geneesmiddelen van niet vervormbare preparaten met verlengde afgifte.

Wegens de verlengde afgifte van de tablet mag Methylfenidaat HCl Sandoz retard uitsluitend worden gebruikt door patiënten die in staat zijn om een tablet in zijn geheel door te slikken. Patiënten moet worden verteld dat Methylfenidaat HCl Sandoz retard in zijn geheel moet worden doorgeslikt met behulp van wat vloeistof. Op de tabletten mag niet worden gekauwd en ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt. Het geneesmiddel is verpakt in een niet-absorbeerbaar omhulsel dat zo is ontworpen dat de werkzame stof met een vaste snelheid vrijkomt. Het omhulsel van de tablet wordt door het lichaam uitgescheiden. Patiënten hoeven zich dan ook niet ongerust te maken als zij af en toe in hun ontlasting iets zien dat op een tablet lijkt.

Methylfenidaat HCl Sandoz retard bevat lactose en natrium

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

Het is niet bekend hoe methylfenidaat de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloedt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van methylfenidaat met andere geneesmiddelen, met name 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 cumarine 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 werkzame stoffen te bepalen (of de stollingstijden bij gebruik van cumarine).

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

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

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gebruik van andere geneesmiddelen die ook de bloeddruk kunnen verhogen (zie ook de alinea's 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 in 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 geneesmiddelen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. In-vitro gegevens suggereren dat alcoholconcentraties hoger dan 10% de cumulatieve afgifte van methylfenidaat uit Methylfenidaat HCl Sandoz retard tabletten verhogen. De klinische relevantie van deze bevinding voor de blootstelling aan methylfenidaat na orale inname van Methylfenidaat HCl Sandoz retard in combinatie met alcohol is niet bekend. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te nuttigen.

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

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

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk en hartslag optreedt. Als 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, waaronder plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en clonidine. De veiligheid op lange termijn van het gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

Gebruik met dopaminergica

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

In dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van methylfenidaat wordt tijdens de zwangerschap niet aanbevolen, tenzij de klinische afweging is gemaakt dat het uitstellen van de behandeling een groter risico voor de zwangerschap inhoudt.

Borstvoeding

Methylfenidaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Op basis van rapporten van moedermelkmonsters afkomstig van vijf moeders, werd geconstateerd dat methylfenidaatconcentraties in moedermelk leidden tot doses in het kind van 0,16% tot 0,7% van de maternale gewichtsgecorrigeerde dosering, en tot een melk-maternaal plasma ratio variërend van 1,1 tot 2,7.

Er is één melding van een kind dat een niet-gespecificeerde gewichtsafname doormaakte tijdens de periode van blootstelling, maar herstelde en weer zwaarder werd nadat de moeder de behandeling met methylfenidaat had gestaakt. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Besloten moet worden of het geven van borstvoeding of de behandeling met methylfenidaat wordt gestaakt/van 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 preklinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

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

Methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, waaronder problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen 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 tabel hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek van kinderen, adolescenten en volwassenen zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte en die zijn gemeld bij andere formuleringen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte en de methylfenidaatformuleringen van elkaar verschilden, werd de hoogste frequentie uit beide databases gebruikt.

Schatting van frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Systeem orgaan-klassen	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Nasofaryngitis , Bovenste luchtweginfectie [#] , Sinusitis [#]				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Anemie [†] , Leukopenie [†] , Trombocytopenie, Trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem, Anafylactische reacties, Auriculaire zwelling, Bulleuze aandoeningen, Exfoliatieve aandoeningen, Urticaria, Pruritus, Huiduitslag, Erupties			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen*		Anorexie, Verminderde eetlust [†] , Matige afname van de				

		gewichtstoe- name en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Psychische stoornissen*	Slapeloos- heid, Nervositeit	Affectlabiliteit Agressie*, Agitatie*, Angst* [†] , Depressie* [#] , Prikkelbaar- heid, Abnormaal gedrag, Stemmings- wisselingen, Tics*, Initiële insomnia [#] , Zwaarmoedige stemming [#] , Verminderd libido [#] , Spanning [#] , ^ Bruxisme , Paniekaanval [#] Bruxisme*	Psychotische stoornissen*, Auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, Boosheid, Suïcidale ideatie*, Stemmingsver- andering, Rusteloosheid [†] , Huilerigheid, Toename van reeds bestaande tics of van het Gilles-de-la- Tourette- syndroom*, Spraakzucht, Hypervigilantie, Slaapstoornis	Manie* [†] , Desoriënta- tie, Libido stoornis, Verwardheid [†]	Zelfmoord- poging (waaronder geslaagde zelfmoord)* [†] , Depressieve stemming van voorbijgaan- de aard, Abnormale gedachten, Apathie [†] , Repetitief gedrag, Overconcen- tratie	Waanvoor- stellingen* [†] , Gedachte- stoornissen*, Verslaving. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, Dyskinesie, Psychomotori- sche hyperactiviteit, Somnolentie, Paresthesie [#] , Spannings- hoofdpijn [#]	Sedatie, Tremor [†] , Lethargie [#]		Convulsie, Choreoathe- totische bewegingen, Reversibel ischemisch neurologisch deficit, Maligne neuroleptica- syndroom (NMS. De meldingen waren slecht gedocumen- teerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmid- delen, dus de	Cerebrovas- culaire stoornissen* [†] (waaronder vasculitis, hersens- bloedingen, cerebrovas- culaire accidenten, cerebrale arteritis, cerebrale occlusie), Grand mal convulsie*, Migraine [†] , Dysfemie

					rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk)	
Oog-aandoeningen		Accommodatiestoornis [#]	Wazig zien [†] , Droog oog [#]	Problemen met de visuele accommodatie, Verstoord zicht, Diplopie		Mydriasis
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen		Vertigo [#]				
Hartaandoeningen*		Aritmie, Tachycardie, Palpitaties	Pijn op de borst	Angina pectoris	Hartstilstand, Myocardinfarct	Supraventriculaire tachycardie, Bradycardie, Ventriculaire extrasystolen [†] , Extrasystolen [†]
Bloedvataandoeningen*		Hypertensie	Opvliegers [#]		Cerebrale arteritis en/of occlusie, Perifere kou [†] , Fenomeen van Raynaud	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, Orofaryngeale pijn	Dyspneu [†]			Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid [†] , Droge mond [†]	Pijn in de bovenbuik, Diarree, Abdominaal ongemak, Braken, Dyspepsie [#]	Obstipatie [†]			
Lever- en gal-aandoeningen		Alanine-aminotransferase verhoogd* [#]	Leverenzym verhoogd		Afwijkende leverfunctie, inclusief acuut leverfalen en hepatisch coma,	

					Bloed alkaline fosfatase verhoogd, Bloed bilirubine verhoogd [†]	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Alopecia, Pruritus, Huiduitslag, Urticaria, Hyperhidrose [†]	Angioneurotisch oedeem, Bulleuze aandoeningen, Exfoliatieve aandoeningen	Maculaire huiduitslag, Erytheem	Erythema multiforme, Exfoliatieve dermatitis, Erythema fixatum	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, Gespannenheid spier [#] , Spierspasmen [#]	Myalgie [†] , Spierspasmen		Spierkrampen	Trismus [^]
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie, Pollakisurie			Incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Erectiele disfunctie [#]		Gynaecomastie		Priapisme*, Toegenomen erecties*, Aanhoudende erectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, Groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*, Vermoeidheid [†] , Prikkelbaarheid [#] , Zich zenuwachtig voelen [#] , Asthenie [#] , Dorst [#]	Pijn op de borst		Plotseling cardiaal overlijden*	Borstklachten [†] , Hyperpyrexie
Onderzoeken		Veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, Gewichtsverlies*	Hartgeruis*		Lagere trombocytentelling, Abnormale telling witte bloedcellen	

* Zie rubriek 4.4

Frequentie afgeleid van klinische studies bij volwassenen en niet van gegevens uit studies bij kinderen en adolescenten; kan ook relevant zijn voor kinderen en adolescenten.

† bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die gemeld waren met een hogere frequentie dan bij kinderen en adolescenten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Tekenen en symptomen

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 en droogheid van de slijmvliezen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor een overdosering met methylfenidaat.

De behandeling bestaat uit passende ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen zelfbeschadiging en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. De werkzaamheid van geactiveerde kool is niet vastgesteld. 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: centraal werkende sympathicomimetica. ATC-code: N06BA04.

Werkingsmechanisme

Methylfenidaathydrochloride is een middel dat het centrale zenuwstelsel (CZS) licht stimuleert. Het werkingsmechanisme bij ADHD is niet bekend.

Methylfenidaat zou de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron blokkeren en de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte vergroten. Methylfenidaat is een racemisch mengsel bestaande uit een d- en een l-isomeer. De d-isomeer is farmacologisch actiever dan de l-isomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de cruciale klinische studies is methylfenidaat tablet met verlengde afgifte onderzocht bij 321 pediatrische patiënten die reeds gestabiliseerd waren op middelen met onmiddellijke afgifte van methylfenidaat en bij 95 pediatrische patiënten die niet met deze middelen behandeld waren.

Uit klinische studies bij pediatrische patiënten is gebleken dat de effecten van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte tot 12 uur na de toediening aanwezig bleven als het middel eenmaal per dag 's ochtends werd ingenomen.

Achthonderdnegenennegentig (899) volwassenen met ADHD in de leeftijd van 18 tot 65 jaar werden geëvalueerd in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van 5 tot 13 weken. Enige werkzaamheid op korte termijn is aangetoond voor methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte in een doseringsbereik van 18 tot 72 mg/dag, maar dit is niet consistent aangetoond na 5 weken. In één onderzoek, waarin de respons werd gedefinieerd als een vermindering van ten minste 30% ten opzichte van de uitgangswaarde op de Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) ADHD-symptomen totale score in week 5 (eindpunt) en werd geanalyseerd in de veronderstelling dat proefpersonen bij hun laatste bezoek non-responders reageerde een significant groter deel van de patiënten op behandeling met methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte in doses van 18, 36 of 72 mg/dag in vergelijking met placebo. In de twee andere onderzoeken waren er, wanneer geanalyseerd werd aangenomen dat proefpersonen bij wie gegevens ontbraken bij hun laatste bezoek, non-responders waren, numerieke voordelen voor methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met placebo, maar er werd geen statistisch significant verschil aangetoond in het aantal patiënten dat voldeed aan de vooraf gedefinieerde responscriteria tussen methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte en placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat wordt snel geabsorbeerd. Na orale inname van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte door volwassenen lost het buitenomhulsel van het preparaat op, wat een initiële maximale concentratie van het middel oplevert na ongeveer 1 tot 2 uur. Het methylfenidaat in de inwendige laag van het middel wordt in de volgende uren geleidelijk afgegeven. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 6 tot 8 uur bereikt, waarna de plasmaconcentraties van methylfenidaat geleidelijk dalen. De toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal per dag vermindert de fluctuaties tussen de piek- en dalconcentraties die zich voordoen bij behandeling met driemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De mate van absorptie van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal daags is doorgaans vergelijkbaar met die van conventionele preparaten met onmiddellijke afgifte.

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

Na eenmalige en herhaalde eenmaal daagse toediening werden geen verschillen in de farmacokinetische parameters van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte waargenomen, wat erop wijst dat er geen significante accumulatie van het middel optreedt. De AUC en de $t_{1/2}$ na herhaalde eenmaal daagse toediening zijn vergelijkbaar met die na de eerste dosis methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 18 mg.

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

Distributie

De plasmaconcentraties na orale toediening van methylfenidaat vertonen bij volwassenen een bi-exponentiële daling. De halfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na orale toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte was ongeveer 3,5 uur. De eiwitbinding van methylfenidaat en zijn metabolieten is ongeveer 15%. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 13 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Bij de mens wordt methylfenidaat hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de-esterificatie tot alfa-fenylpiperidine-acetaat (PPA, circa 50 maal het niveau van de onveranderde stof), dat weinig of geen

farmacologische activiteit vertoont. Bij volwassenen is het metabolisme van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte eenmaal daags, beoordeeld op basis van omzetting naar PPA, hetzelfde als dat van methylfenidaat driemaal daags. Het metabolisme van eenmalige en herhaalde eenmaal daagse doses van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte is gelijk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na toediening van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte is ongeveer 3,5 uur. Na orale toediening wordt binnen 48-96 uur 90% van de toegediende dosis als metabolieten uitgescheiden in de urine en 1-3% in de feces. Kleine hoeveelheden niet gemetaboliseerd methylfenidaat werden teruggevonden in de urine (minder dan 1%). De voornaamste metaboliet in de urine is alfa-fenyl-piperidine-acetaat (60-90%).

Na orale toediening van radioactief gemerkt methylfenidaat bij de mens werd ongeveer 90% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden. De belangrijkste metaboliet in de urine was PPA, dat verantwoordelijk was voor ongeveer 80% van de dosis.

Effecten van voedsel

Bij patiënten waren er geen verschillen in de farmacokinetische of farmacodynamische parameters van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte bij toediening na een vetrijk ontbijt of op de nuchtere maag.

Speciale populaties

Geslacht

Bij gezonde volwassenen waren de gemiddelde voor dosis gecorrigeerde waarden van de $AUC_{(0-\infty)}$ van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte 36,7 ng.h/ml bij mannen en 37,1 ng.h/ml bij vrouwen. Er zijn geen verschillen waargenomen tussen de twee groepen.

Ras

Bij gezonde volwassenen behandeld met methylfenidaat tablet met verlengde afgifte, was de voor de dosis gecorrigeerde $AUC_{(0-\infty)}$ consistent in alle etnische groepen. De groepsgrootte kan echter te klein zijn geweest om etnische verschillen in de farmacokinetische eigenschappen aan het licht te brengen.

Leeftijd

De farmacokinetische eigenschappen van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij kinderen in de leeftijd van 7-12 jaar waren de farmacokinetische parameters van methylfenidaat tablet met verlengde afgifte na toediening van 18, 36 en 54 mg respectievelijk: C_{max} 6,0±1,3, 11,3±2,6 en 15,0±3,8 ng/ml, T_{max} 9,4±0,02, 8,1±1,1, 9,1±2,5 uur en $AUC_{0-11.5}$ 50,4±7,8, 87,7±18,2, 121,5±37,3 ng.h/ml (gemiddelde ± standaarddeviatie).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniteitsonderzoek bij ratten en muizen werd alleen bij de mannetjes een groter aantal maligne levertumoren waargenomen. De betekenis 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 gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geneesmiddellaag

Polyethyleenoxide
Barnsteenzuur
Povidon (K25)
Butylhydroxytolueen
Stearinezuur

Druklaag

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

Membraan

Celluloseacetaat
Poloxameer 188

Geneesmiddelomhulling

Hypromellose
Barnsteenzuur

Filmomhulling

omhullingsmengsel bestaande uit:

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

De 18 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten ook:

Geel ijzeroxide (E 172)

De 54 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten ook:

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles:
6 maanden

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met een polypropyleen dop (PP schroefdop) met een droogmiddel.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 111561 - Methylfenidaat HCl Sandoz retard 18 mg
RVG 111562 - Methylfenidaat HCl Sandoz retard 36 mg
RVG 111563 - Methylfenidaat HCl Sandoz retard 54 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2013.

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024