

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ritalin LA 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte  
Ritalin LA 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte  
Ritalin LA 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte  
Ritalin LA 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte  
Ritalin LA 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat respectievelijk 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg methylfenidaathydrochloride overeenkomend met respectievelijk 8,7 mg, 17,3 mg, 26,0 mg, 34,6 mg en 51,9 mg methylfenidaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsules met gereguleerde afgifte.

Ritalin LA 10 mg is een harde, gelatine capsule met een lichtbruine, ondoorzichtige dop en een witte ondoorzichtige huls, met de opdruk “NVR” op de dop en “R10” op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes.

Ritalin LA 20 mg is een witte, harde, ondoorzichtige gelatine capsule met de opdruk “NVR” op de dop en “R20” op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes.

Ritalin LA 30 mg is een gele, harde, ondoorzichtige gelatine capsule met de opdruk “NVR” op de dop en “R30” op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes.

Ritalin LA 40 mg is een lichtbruine, harde, ondoorzichtige gelatine capsule met de opdruk “NVR” op de dop en “R40” op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte bolvormige korreltjes.

Ritalin LA 60 mg is een harde, gelatine capsule met een lichtbruine, ondoorzichtige dop en een gele, ondoorzichtige huls met de opdruk “NVR” op de dop en “R60” op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik 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, gemakkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen verstoord 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 geregistreerde 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**

### ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)

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 hartslag. 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 en ventriculaire aritmieën (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Voorafgaand aan de behandeling moet bij kinderen een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden (zie rubriek 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 hartslag moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.
- Bij kinderen moeten de lengte, het gewicht en de eetlust minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden.
- Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig genoteerd worden.
- 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 gecontroleerd.

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

## **Dosistitratie**

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

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

Met de behandeling moet worden gestopt als de symptomen niet verbeteren ondanks aanpassingen van de dosering gedurende een periode van een maand.

Als paradoxale verergering van de symptomen of andere bijwerkingen optreden, moet de dosis worden gereduceerd of moet de behandeling worden gestaakt.

Het doseringsregime met de laagst mogelijke dagelijkse dosering waarmee de klachten voldoende gecontroleerd worden, dient gevolgd te worden.

De Ritalin LA capsules met gereguleerde afgifte moeten niet te laat in de ochtend ingenomen worden om problemen met in slaap vallen te voorkómen.

## **Kinderen (6 jaar en ouder)**

Ritalin LA capsules moeten eenmaal per dag 's morgens, oraal ingenomen worden. De aanbevolen startdosis is 1 capsule Ritalin LA 20 mg. Wanneer volgens de arts een lagere startdosis voldoende is, mogen patiënten de behandeling starten met Ritalin LA 10 mg. Ook is het aanbevolen om met de gebruikelijke kortwerkende Ritalin 10 mg tablet te starten en de dosering op te hogen volgens de aanbeveling van deze formulering. De maximale dagelijkse dosering is 60 mg methylfenidaat.

Als het effect van het geneesmiddel 's avonds te vroeg verdwijnt, kunnen gedragsstoornissen en/of problemen met inslapen opnieuw optreden. Een lage avonddosis met de kortwerkende Ritalin 10 mg tablet kan dan helpen dit probleem op te heffen.

In dit geval kan overwogen worden dat voldoende controle van de klachten ook bereikt kan worden met een tweemaaldaagse dosering met de kortwerkende Ritalin 10 mg tablet.

De voors en tegens van een lage avonddosis van een kortwerkende Ritalin 10 mg tablet dienen afgewogen te worden ten opzichte van de problemen bij het inslapen.

Behandeling met langwerkende Ritalin LA capsules dient niet voortgezet te worden wanneer een extra avonddosis van een kortwerkende Ritalin 10 mg tablet nodig is, tenzij het bekend is dat dezelfde extra dosering ook nodig was bij het doseringsregime met de gebruikelijke formulering van directe afgifte met eenzelfde ontbijt/middagmaal-dosering.

### **Volwassenen**

Bij adolescenten bij wie de symptomen blijven bestaan tot in de volwassenheid en bij wie een duidelijk voordeel van de behandeling is aangetoond, kan het wenselijk zijn dat de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet wordt. Echter, het is niet geschikt om bij volwassenen een behandeling met Ritalin LA te starten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij volwassenen dient alleen de Ritalin LA formulering gebruikt te worden bij de behandeling van ADHD. De veiligheid en werkzaamheid van andere Ritalin formuleringen zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. De maximale dagelijkse dosering van 80 mg dient niet overschreden te worden.

Ritalin LA capsules moeten eenmaal per dag 's morgens, oraal ingenomen worden. Het moment van inname kan aangepast worden aan de individuele behoeften van de patiënt, maar de inname moet niet te laat op de dag zijn om problemen met inslapen te voorkomen.

De dosering dient individueel getitreerd te worden. Het doseringsregime met de laagst mogelijke dagelijkse dosering waarmee de klachten voldoende gecontroleerd worden, dient gevolgd te worden.

Patiënten die overschakelen van Ritalin behandeling tijdens hun jeugd naar behandeling voor volwassenen: de behandeling mag worden voortgezet met dezelfde dagdosering. Als de patiënt vroeger werd behandeld met de directe afgifte tablet, moet een overschakeling plaatsvinden naar een geschikte aanbevolen dosering van Ritalin LA (zie verder subrubriek "Overstappen naar Ritalin LA behandeling").

### **Periodieke controle van de behandeling bij ADHD**

Een behandeling met Ritalin LA moet periodiek gestopt worden om de conditie van de patiënt te bepalen. De verbetering van klachten kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Wanneer nodig kan de behandeling weer herstart worden om de klachten van ADHD te controleren.

De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Wanneer methylfenidaat gebruikt wordt bij kinderen met ADHD kan de behandeling gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt worden.

## Wijze van toediening

Ritalin LA capsules moeten eenmaal per dag 's morgens, oraal ingenomen worden.

Ritalin LA capsules mogen ingenomen worden met of zonder voedsel. De capsules mogen in hun geheel ingeslikt worden of ze mogen ingenomen worden door de inhoud op een klein beetje voedsel uit te strooien (zie specifieke instructies hierna).

De Ritalin LA capsules en/of de inhoud mogen niet geplet, gekauwd of gedeeld worden.

### **Toediening door de inhoud van de capsule uit te strooien op voedsel**

De capsules mogen voorzichtig geopend worden en de korreltjes mogen op zacht voedsel verdeeld worden (bv. appelmoes). Het voedsel mag niet warm zijn, omdat dit de eigenschappen van de gereguleerde afgifte van deze formulering kan beïnvloeden. Het geneesmiddel-voedselmengsel moet onmiddellijk en volledig opgegeten worden. Het geneesmiddel-voedselmengsel mag niet bewaard worden voor later gebruik.

### **Overstappen naar Ritalin LA behandeling**

Ritalin LA, toegediend als éénmalige dosis, heeft een systemische blootstelling (AUC) van methylfenidaat die vergelijkbaar is met eenzelfde totale dosis kortwerkende Ritalin die tweemaal per dag wordt toegediend.

De aanbevolen dosis Ritalin LA zou gelijk moeten zijn aan de totale dagelijkse dosis van de formulering met directe afgifte en mag de totale dagelijkse dosis van 60 mg voor kinderen en 80 mg voor volwassenen niet overschrijden. Voorbeelden staan weergegeven in tabel 1.

#### **Tabel 1**

<b>Voorafgaande dosis methylfenidaat</b>	<b>Aanbevolen dosis Ritalin LA</b>
10 mg, tweemaal per dag	20 mg, eenmaal per dag
15 mg, tweemaal per dag	30 mg, eenmaal per dag
20 mg, tweemaal per dag	40 mg, eenmaal per dag
30 mg, tweemaal per dag	60 mg, eenmaal per dag

Voor de andere doseringsregimes met methylfenidaat moet, voor de bepaling van de initiële dosis, worden uitgegaan van de klinische beoordeling.

De maximale dagelijkse dosering van methylfenidaat is 60 mg voor de behandeling van ADHD bij kinderen en 80 mg voor de behandeling van ADHD bij volwassenen.

### **Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden)**

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten. 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 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 de methylfenidaat behandeling 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.

### **Dosisreductie en beëindigen van de behandeling**

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

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

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.

### **Patiënten met leverinsufficiëntie**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

### **Patiënten met nierinsufficiëntie**

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Glaucoom.
- Feochromocytoom.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd, wegens risico op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5). De behandeling kan worden geïnitieerd:
  - Twee weken na stoppen met een irreversibele MAO-remmer of
  - Minimaal 24 uur na stoppen met een reversibele MAO-remmer (bijv. moclobemide).
- 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 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 ionkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken. 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, ontwenningsverschijnselen 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 de methylfenidaat behandeling 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 volwassenen*

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld voor het initiëren van de behandeling bij volwassenen of voor de routinematige voortzetting van de behandeling na de leeftijd van 18 jaar. Indien stoppen met de behandeling bij een adolescent die de leeftijd van 18 jaar heeft bereikt niet succesvol was, kan het voortzetten van de behandeling op volwassen leeftijd nodig zijn. De noodzaak van verdere behandeling van deze volwassenen moet regelmatig opnieuw bekeken worden en dit moet jaarlijks plaatsvinden.

##### *Gebruik door ouderen (65 jaar en ouder)*

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 tijdens de behandeling met methylfenidaat symptomen ontwikkelen zoals palpitaties, pijn op de borst bij inspanning, onverklaarbare syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte moeten een nauwkeurig, deskundig cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de Ausgangssituatie.

Veranderingen in diastolische en systolische bloeddrukwaarden werden tevens waargenomen in gegevens uit klinisch onderzoek bij volwassen ADHD patiënten. Deze veranderingen waren echter kleiner dan bij kinderen en adolescenten (ongeveer 2-3 mmHg ten opzichte van controle). 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 hartslag.** Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Zie rubriek 5.1 onder “ADHD bij volwassenen”.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De bloeddruk en de hartslag moeten bij elke aanpassing van de dosis 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 de arts hierover cardiaal advies heeft gegeven (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, van wie 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, waaronder methylfenidaat, niet aanbevolen bij patiënten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulantia.



### *Misbruik en cardiovasculaire voorvallen*

Mogelijk bestaat er een verband tussen misbruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel, waaronder methylfenidaat, 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 verschijnselen en klachten 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 onmiddellijk onthouden van methylfenidaat en een vroege behandeling mogelijk maken. De diagnose moet daarom tijdens behandeling met methylfenidaat worden overwogen bij elke patiënt die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met cerebrale ischemie. Deze symptomen kunnen onder meer bestaan uit ernstige hoofdpijn, een doof gevoel, zwakte, paralyse en een stoornis van de coördinatie, het gezichtsvermogen, het spraakvermogen, het taalgebruik of het geheugen.

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

### *Psychische stoornissen*

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. Alvorens behandeling met methylfenidaat gestart wordt, dienen patiënten beoordeeld te worden op reeds bestaande psychische aandoeningen en op een familiegeschiedenis van psychische aandoeningen (zie rubriek 4.2).

In geval van optredende 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 gecontroleerd. Het beëindigen 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 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 door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Het 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. 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.

#### *Suïcidale neigingen*

Patiënten met suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door een arts worden beoordeeld. Overwogen moet worden of er 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 het 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 syndroom van Gilles de la Tourette. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Gilles de la Tourette bij patiënten moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

#### *Angst, agitatie of spanning*

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

#### *Vormen van een bipolaire stoornis*

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaand aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben voor een bipolaire stoornis; een dergelijke screening moet

onder meer een gedetailleerde psychische voorgeschiedenis inhouden, inclusief een familiegeschiedenis voor wat betreft zelfdoding, 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 en bij elk bezoek moet de patiënt hierop worden gecontroleerd.**

### *Groei*

Bij langdurig gebruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel bij kinderen (waaronder methylfenidaat) is een matige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld. Gewichtsafname is gemeld met het gebruik van Ritalin LA bij volwassenen.

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 van kinderen 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 groeien, langer worden of aankomen zoals mag worden verwacht, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te onderbreken. Bij volwassenen dient het gewicht geregeld gecontroleerd te worden.

### *Epileptische aanvallen*

Methylfenidaat moet met 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.

### *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.

### *Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning*

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd 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 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. Een andere behandeling dan met stimulantia moet overwogen worden.

#### *Beëindigen van de behandeling*

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

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

#### *Vermoeidheid*

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

#### *Hulpstoffen: sucrose*

Dit geneesmiddel bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-iso-maltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Kiezen voor methylfenidaat*

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. Voor de behandeling van ADHD bij volwassenen dient alleen de Ritalin LA formulering gebruikt te worden.

#### *Geneesmiddelscreening*

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

#### *Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie*

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

### *Hematologische effecten*

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Farmacokinetische interacties**

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.

De d- en l-enantiomeren van methylfenidaat remmen cytochroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet in relevante mate op basis van in vitro studies. Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarine bevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers). Bij het starten of stoppen van de behandeling met methylfenidaat kan het noodzakelijk zijn om de dosering van deze reeds gebruikte geneesmiddelen aan te passen en om de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen te bepalen (of de stollingstijden bij gebruik van cumarine).

### **Farmacodynamische interacties**

#### *Antihypertensiva*

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

#### *Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen*

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

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met MAO-remmers (binnen twee voorgaande weken met een irreversibele of binnen 24 uur met een reversibele MAO-remmer) (zie rubriek 4.3).

### *Gebruik in combinatie met alcohol*

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

In het geval van zeer hoge alcohol concentraties kan het kinetisch profiel veranderen in een patroon dat meer lijkt op het patroon van directe afgifte.

### *Gebruik met anesthetica*

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk en 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)*

De veiligheid op lange termijn met 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, 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 vrouwen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap 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 zwangerschappen zonder blootstelling.

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

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3).

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

### Borstvoeding

Methylfenidaat is aangetroffen in de moedermelk van een vrouw die met methylfenidaat werd behandeld.

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

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

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid van de mens. Dierstudies vertoonden geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid, visusstoornissen, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien, veroorzaken. Het kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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 zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij het gebruik van Ritalin LA en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Ritalin LA en de methylfenidaatformulering van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt. De gegevens in de tabel gelden voor kinderen, adolescenten en volwassenen.

Schatting van frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Vaak: nasofaryngitis  
Soms: gastro-enteritis<sup>3</sup>

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura  
Niet bekend: pancytopenie

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Soms: overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus<sup>1</sup>, huiduitslag en erupties<sup>1</sup>

### **Stofwisselings- en voedingsstoornissen<sup>1</sup>**

Zeer vaak: verminderde eetlust<sup>2</sup>

Vaak: anorexia, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen<sup>1</sup>

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: tremor<sup>2</sup>, duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (sommolentie)

Soms: sedatie, acathisie<sup>3</sup>

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 geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk)

Niet bekend: cerebrovasculaire stoornissen<sup>1</sup> (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies<sup>1</sup>, migraine

### **Psychische stoornissen<sup>1</sup>**

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: anorexia, affectlabiliteit, agressie<sup>1</sup>, agitatie<sup>1</sup>, angst<sup>1</sup>, depressie<sup>1</sup>, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, rusteloosheid<sup>2</sup>, slaapstoornis<sup>2</sup>, verminderd libido<sup>3</sup>, paniekaanval<sup>3</sup>, stress<sup>3</sup>, bruxisme

Soms: psychotische stoornissen<sup>1</sup>, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties<sup>1</sup>, boosheid, suicidale ideatie<sup>1</sup>, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, huilerigheid, tics<sup>1</sup>, toename van reeds bestaande tics of van het syndroom van Gilles de la Tourette<sup>1</sup>, hypervigilantie, spanning<sup>3</sup>

Zelden: manie<sup>1</sup>, desoriëntatie, libidostoornis

Zeer zelden: zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)<sup>1</sup>, depressieve stemming van voorbijgaande aard<sup>1</sup>, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie

Niet bekend: waanvoorstellingen<sup>1</sup>, gedachtestoornissen<sup>1</sup>, verwardheid, verslaving, logorroë. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij formuleringen met directe afgifte

### **Oogaandoeningen**

Soms: diplopie, wazig zien

Zelden: problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis



### **Hartaandoeningen<sup>1</sup>**

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

### **Bloedvataandoeningen<sup>1</sup>**

Vaak: hypertensie, koude extremiteiten<sup>2</sup>  
Zeer zelden: cerebrale artritis en/of occlusie, Raynaud-fenomeen

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

Vaak: hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu<sup>2</sup>

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak misselijkheid<sup>2</sup>, droge mond<sup>2</sup>  
Vaak: buikpijn, diarree, maagklachten, braken, dyspepsie<sup>3</sup>, kiespijn<sup>3</sup>  
Soms: obstipatie

### **Lever- en galaandoeningen**

Soms: hogere leverenzymwaarden  
Zeer zelden: afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: hyperhidrose<sup>2</sup>, alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria  
Soms: angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen  
Zelden: maculaire huiduitslag, erytheem  
Zeer zelden: erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Vaak: artralgie  
Soms: myalgie, spiertrekkingen, spierspanning<sup>3</sup>  
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 <sup>1</sup> , hypernervositeit <sup>3</sup> , vermoeidheid <sup>2</sup> , dorst <sup>3</sup>
Soms:	pijn op de borst
Zeer zelden:	plotseling cardiaal overlijden <sup>1</sup>
Niet bekend:	borstklachten, hyperpyrexie

## **Onderzoeken**

Vaak:	veranderingen in de bloeddruk en de hartslag (gewoonlijk een stijging) <sup>1</sup> , gewichtsverlies <sup>1</sup>
Soms:	hartruis <sup>1</sup> , verhoogde leverenzymwaarde
Zeer zelden:	verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytenwaarde, abnormaal aantal witte bloedcellen

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>2</sup> Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die vaker gemeld zijn dan bij kinderen en adolescenten.

<sup>3</sup> Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die niet gemeld zijn bij kinderen en adolescenten.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## Verschijnselen en klachten

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, mydriase, droogheid van de slijmvliezen en rhabdomyolyse.

## Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar. De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. Als de tekenen en symptomen niet te ernstig zijn en als de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden gelegeerd door het opwekken van braken of door maagspoeling. Voordat een maagspoeling wordt verricht, moeten de eventueel aanwezige agitatie en epileptische aanvallen onder controle zijn en moeten de luchtwegen worden beschermd. Andere maatregelen voor ontgiften van de maag zijn onder meer toediening van actieve kool en een

purgeermiddel. In geval van ernstige intoxicatie moet een zorgvuldig getitreerde dosis benzodiazepine worden gegeven voordat een maagspoeling wordt verricht.

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06B A04.

Ritalin LA is een racemisch mengsel bestaande uit d-methylfenidaat en l-methylfenidaat in de verhouding 1:1. De d-isomeer is farmacologisch actiever dan de l-isomeer.

Ritalin LA is een licht stimulans van het centraal zenuwstelsel met een meer uitgesproken effect op de mentale dan op de motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme bij de mens is nog niet helemaal opgehelderd, maar men veronderstelt dat dit stimulerend effect toe te schrijven is aan een remming van dopamine heropname en het striatum, zonder de vrijgifte van dopamine te activeren.

Het mechanisme van de mentale en gedragsgebonden effecten van Ritalin bij kinderen is nog niet volledig opgehelderd. Er is ook geen overtuigend bewijs waaruit een verband tussen deze effecten en de toestand van het centrale zenuwstelsel blijkt.

#### ADHD bij volwassenen

Ritalin LA is geëvalueerd in een studie bestaande uit drie perioden: een kortdurende (9 weken) placebogecontroleerde dosisbereikstudie (Periode 1; n=725), een open-label periode waarin patiënten getitreerd werden tot een individuele optimale dosering van Ritalin LA (Periode 2; n=584), en een gerandomiseerde onttrekkingsperiode (Periode 3; n=489) waarin patiënten met meer dan 30% verbetering ten opzichte van de beginwaarde op de DSM-IV ADHD RS (een evaluatieschaal voor ADHD) werden toegewezen aan ofwel hun optimale dosering van Periode 2 of aan placebo, met een verdeling van 3:1. De studiepopulatie bestond uit mannen en vrouwen (18-60 jaar) bij wie een diagnose van ADHD was vastgesteld. Bij diagnosestelling ontbrak een derde partij bevestiging dat er symptomen in de jeugd aanwezig waren.

In de kortetermijnstudie werden patiënten toegewezen aan doseringen van 40, 60 en 80 mg of placebo met een verdeling van 1:1:1:1. Tijdens de eerste 4 weken van de studie werd de dosis stapsgewijs verhoogd waarbij gestart werd met een dosering van 20 mg die elke week met 20 mg verhoogd werd. De co-primaire eindpunten in de kortetermijnstudie waren de veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in zowel symptomen, geëvalueerd met behulp van de DSM-IV ADHD RS, als in het functioneren, geëvalueerd door middel van de Sheehan Disability Score (SDS).

De resultaten van de kortetermijnstudie toonden in alle drie de actieve armen statistisch significant grotere verbeteringen ten opzichte van de beginwaarde in de scores van zowel de symptomen als het functioneren, in vergelijking met placebo. Er was geen dosis-respons relatie voor beide effecten.

Het percentage responders (gedefinieerd als 30% verbetering van de DSM-IV ADHD RS score ten opzichte van de beginwaarde) was voor de drie behandelgroepen: 75,8% voor 40 mg, 80,5% voor 60 mg en 81,0% voor 80 mg, in vergelijking met 58,4% voor de placebo groep.

In de gerandomiseerde onttrekkingsstudie werden patiënten toegewezen aan ofwel hun optimale dosering van de open-label Periode 2 of aan placebo. Het eindpunt van de gerandomiseerde onttrekkingsstudie was therapiefalen, dat gedefinieerd werd als meer dan 30% symptomatische verslechtering ten opzichte van de beginwaarde van Periode 3 en minder dan 30% resterende verbetering ten opzichte van de beginwaarde van Periode 1. De resultaten toonden aan dat statistisch significant ( $p < 0,0001$ ) minder patiënten therapiefalen hadden in de Ritalin LA groep (75 patiënten, 21,3%) dan in de placebo groep (57 patiënten, 49,6%) (behandelingsverschil 28,3%; 95% BI: 18,2%, 38,1%).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale inname van Ritalin LA wordt methylfenidaat snel geabsorbeerd. Het plasmaconcentratie/tijdsprofiel is bifasisch (twee verschillende pieken met een interval van ongeveer 4 uur). De eerste maximale plasmaconcentraties worden gemiddeld 1 tot 2 uur na toediening bereikt. De AUC en de maximale plasmaconcentratie zijn recht evenredig aan de dosis. Er zijn geen significante verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen hyperactieve kinderen en gezonde volwassenen. De absolute biologische beschikbaarheid is  $22 \pm 8\%$  voor de d-enantiomeer en  $5 \pm 3\%$  voor de l-enantiomeer. De relatieve biologische beschikbaarheid van Ritalin LA eenmaaldaags is vergelijkbaar met eenzelfde totale dosis kortwerkende Ritalin tabletten tweemaaldaags.

De schommelingen tussen de pieken en de dalen van de methylfenidaatplasmaconcentraties zijn kleiner voor Ritalin LA eenmaaldaags, vergeleken met die met kortwerkende Ritalin tabletten tweemaaldaags.

### Invloed van voedsel

Ritalin LA mag ingenomen worden met of zonder voedsel. Er werd geen verschil waargenomen in de biologische beschikbaarheid van Ritalin LA na inname met een vetrijk ontbijt of appelmoes, vergeleken met inname op de nuchtere maag. Er is geen bewijs voor een ‘dose dumping’ bij aan- of afwezigheid van voedsel.

Patiënten die geen capsule kunnen inslikken, mogen de inhoud verdelen over zacht voedsel, zoals appelmoes (zie rubriek 4.2).

Het effect van inname met appelmoes, een normaal ontbijt of een vetrijk ontbijt op de biologische beschikbaarheid van methylfenidaat is vergeleken met de inname op de nuchtere maag. Er werden geen effecten, of alleen kleine effecten, van voedsel aangetoond na inname met appelmoes of met een gewoon ontbijt in vergelijking met inname op de nuchtere maag. AUC en  $C_{\max}$  waren 15-23% lager tussen 4-8 uur na inname van dl-methylfenidaat na een vetrijk ontbijt in vergelijking met inname op de nuchtere maag.

Er was een verschuiving van de eerste  $t_{max}$  van 1,5 uur (van 1,5 naar 3,0) en van de tweede  $t_{max}$  van 2,5 uur (van 5,5 – 8,0) vergeleken met nuchtere toestand. De klinische relevantie van de verandering van AUC,  $C_{max}$  en  $t_{max}$  tussen 4-8 uur na inname van dl-methylfenidaat is onbekend. Daarom wordt controle door de behandelend arts aanbevolen.

### Distributie

Methylfenidaat en zijn metabolieten worden in het bloed verdeeld over plasma (57%) en erythrocyten (43%). De binding aan plasma-eiwitten is laag (10 tot 33%). Het verdelingsvolume van d-methylfenidaat is  $2,65 \pm 1,11$  l/kg en van l-methylfenidaat  $1,80 \pm 0,91$  l/kg.

### Biotransformatie

De biotransformatie van methylfenidaat door het carboxylesterase CES1A1 is extensief en snel. Maximale plasmaconcentraties van de belangrijkste niet-veresterde metaboliet ( $\alpha$ -fenyl-2-piperidine-azijnzuur) worden bereikt 2 uur na inname.

Deze concentraties zijn 30 tot 50 maal hoger dan de concentraties van de onveranderde stof.

De halfwaardetijd van alfa-fenyl-2-piperidine-azijnzuur is tweemaal zo lang als die van methylfenidaat. De gemiddelde systemische klaring bedraagt 0,17 l/u/kg. Alleen kleine hoeveelheden van gehydroxyleerde metabolieten (bijvoorbeeld hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn aantoonbaar. De therapeutische werking lijkt hoofdzakelijk veroorzaakt te worden door het onveranderde bestanddeel.

### Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van circa 2 uur. De schijnbare systemische klaring bedraagt  $0,40 \pm 0,12$  l/u/kg voor d-methylfenidaat en  $0,73 \pm 0,28$  l/u/kg voor l-methylfenidaat. Na orale toediening wordt binnen 48 tot 96 uur, in de vorm van metabolieten, 78 tot 97% van de dosis met de urine uitgescheiden en 1 tot 3% in de faeces. Alleen kleine hoeveelheden (<1%) van onveranderd methylfenidaat zijn aangetroffen in de urine. Het grootste gedeelte (60 tot 86%) van de dosis wordt in de vorm van alfa-fenyl-2-piperidine-azijnzuur via de urine uitgescheiden.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Effect van leeftijd*

Er zijn geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen hyperactieve kinderen en gezonde volwassenen.

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. De eliminatiegegevens bij patiënten met een normale nierfunctie ( $GFR \geq 90$  ml/min) suggereren dat de renale excretie van onveranderd methylfenidaat nauwelijks vermindert bij een verminderde nierfunctie ( $GFR < 90$  ml/min). De renale excretie van de metaboliet alfa-fenyl-2-piperidine-azijnzuur kan echter verminderd zijn.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogeniteit

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

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

#### Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

#### Juvenile neurologische gedragsontwikkeling

Herhaalde orale toediening van methylfenidaat aan jonge ratten toonde een afname in de spontane locomotoriek bij hoge doseringen als gevolg van de farmacologische effecten bij deze doses. Tevens werd in vrouwtjesratten een verminderd leervermogen gezien bij hoge doses. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend, maar waarschijnlijk gering, omdat klinische studies aangeven dat methylfenidaat goed getolereerd wordt en de schoolprestaties van kinderen verbetert.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud:

Ammoniummethacrylaat copolymeer type B  
Macrogol 6000  
Suikersferen (bevat: Maïszetmeel en Saccharose)  
Copolymeer van methacrylzuur-methylmethacrylaat (1:1)  
Talk  
Triethylcitraat

#### Capsulewand:

Gelatine  
Titaandioxide (E 171)  
Zwart ijzeroxide en rood ijzeroxide (E 172) (10, 40 en 60 mg)  
Geel ijzeroxide (E 172) (10, 30, 40 en 60 mg)

#### Drukinkt:

Schellak (E 904)  
Rood ijzeroxide (E 172)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Titaandioxide (E 171)  
Kaliumhydroxide (E 525)  
Ammonia (E 527)  
Propyleenglycol (E 1520)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ritalin LA 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: 3 jaar.  
Ritalin LA 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: 2 jaar.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.  
Bewaren beneden 30°C.  
De fles zorgvuldig gesloten houden.

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

30 en 100 capsules met gereguleerde afgifte in HDPE fles.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Novartis Pharma B.V.  
Haaksbergweg 16  
1101 BX Amsterdam

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:

Ritalin LA 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte	RVG 116377
Ritalin LA 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte	RVG 116379
Ritalin LA 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte	RVG 116380
Ritalin LA 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte	RVG 116381
Ritalin LA 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte	RVG 116382

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6, 4.8 en 7: 25 november 2019