SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KINECTEEN 18 mg tabletten met verlengde afgifte.
KINECTEEN 27 mg tabletten met verlengde afgifte.
KINECTEEN 36 mg tabletten met verlengde afgifte.
KINECTEEN 54 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 18 mg methylfenidaathydrochloride equivalent aan 15,6 mg methylfenidaat.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 27 mg methylfenidaathydrochloride equivalent aan 23,3 mg methylfenidaat.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 36 mg methylfenidaathydrochloride equivalent aan 31,1 mg methylfenidaat.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 54 mg methylfenidaathydrochloride equivalent aan 46,7 mg methylfenidaat.

Hulpstoffen met bekend effect bevat 183,3 mg lactose (als monohydraat).
Hulpstoffen met bekend effect bevat 184,5 mg lactose (als monohydraat).
Hulpstoffen met bekend effect bevat 178,1 mg lactose (als monohydraat).
Hulpstoffen met bekend effect bevat 165,3 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

18 mg Tablet: Capsulevormige, biconvexe, gele tablet met de vermelding 6.6 mm x 11.9 mm, met “2392” gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.
27 mg Tablet: Capsulevormige, biconvexe, grijze tabletten met de vermelding 6.7 mm x 12.0 mm, met “2393” gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.
36 mg Tablet: Capsulevormige, biconvexe, witte tabletten met de vermelding 6.7 mm x 12.0 mm, met “2394” gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.
54 mg Tablet: Capsulevormige, biconvexe, bruinrode tabletten met de vermelding 6.8 mm x 12.0 mm, met“2395” gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

KINECTEEN is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en volwassenen,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, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater voor volwassenen.

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 geen enkele diagnostische test beschikbaar. Voor een adequate diagnose is het gebruik noodzakelijk van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen.

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragssyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen gestoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

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

Het volgen van het juiste onderwijs is van essentieel belang, en psychosociale interventie is noodzakelijk. Daar waar alleen orthopedagogische maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulans 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.

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij volwassenen

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. De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen op zichzelf staande diagnostische test beschikbaar. Volwassenen met ADHD hebben symptoompatronen die gekenmerkt worden door rusteloosheid, ongeduld en onvoldoende concentratie. Symptomen zoals hyperactiviteit verminderen over het algemeen bij het ouder worden mogelijk door aanpassing, neurologische ontwikkeling en zelfmedicatie. Symptomen van concentratievermindering zijn duidelijker aanwezig en hebben een groterenadelige impact op volwassenen met ADHD. De diagnose bij volwassenen moet bestaan uit een gestructureerd patiëntengesprek om de huidige symptomen te bepalen. Een voorgeschiedenis van ADHD tijdens de kindertijd is een vereiste en dient retrospectief bepaald te worden (aan de hand van het dossier van de patiënt of, indien dat niet beschikbaar is, door gepaste en gestructureerde instrumenten/gesprekken). Bevestiging door derden is wenselijk en de behandeling dient niet te worden gestart wanneer de verificatie van ADHD symptomen tijdens de kindertijd onzeker is. De diagnose dient niet uitsluitend te worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen. De beslissing om een stimulans te gebruiken bij volwassenen moet gebaseerd zijn op een zeer grondige beoordeling en de diagnose moet bestaan uit een matige of ernstige functionele beperking in minstens 2 situaties (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), waardoor diverse aspecten van het leven van de persoon worden beïnvloed.

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, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater voor volwassenen.
Screening voorafgaand aan de behandeling

Bij volwassenen die KINECTEEN voor het eerst gebruiken, en indien de gangbare praktijk dit vereist, is advies van een cardioloog nodig voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief

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

Doorlopende 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 bij kinderen moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden;
- Het gewicht moet regelmatig vastgelegd worden voor volwassenen;
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd.

Patiënten moeten worden gecontroleerd vanwege het risico van gebruik voor ontspanning (illegale verspreiding), 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. Een dosis van 27 mg is beschikbaar voor degenen die een mogelijkheid voor voorschrift willen tussen 18 en 36 mg.

Voor doseringen die niet haalbaar/realistisch zijn met dit geneesmiddel, zijn er andere sterktes en geneesmiddelen 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 van KINECTEEN is 54 mg bij kinderen.
De maximale dagelijkse dosering van KINECTEEN is 72 mg bij volwassenen.

Dosering

Kinderen
Patiënten die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn: De klinische ervaring met KINECTEEN bij deze patiënten is beperkt (zie rubriek 5.1). KINECTEEN 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 begindosis van KINECTEEN 18 mg eenmaal per dag.

Patiënten reeds onder behandeling met methylfenidaat: In tabel 1 is de aanbevolen dosis KINECTEEN weergegeven bij patiënten die behandeld worden met methylfenidaat driemaal per dag in dosissen van 15 tot 60 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 naar KINECTEEN

Huidige dagdosis Methylfenidaathydrochloride	Aanbevolen dosis
5 mg driemaal per dag	18 mg eenmaal per dag
10 mg driemaal per dag	36 mg eenmaal per dag
15 mg driemaal per dag	54 mg eenmaal per dag
20 mg driemaal per dag	72 mg eenmaal per dag

Als na een adequate aanpassing van de dosis gedurende een periode van een maand geen verbetering van de symptomen optreedt, dient de behandeling met het geneesmiddel te worden stopgezet.

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden)

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

Dosisreductie en beëindigen van de behandeling

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

Speciale populaties

Ouderen

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij oudere patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. Methylfenidaat is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Lever- of nierinsufficiëntie
Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

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.

Wijze van toediening

KINECTEEN wordt éénmaal per dag in de ochtend oraal ingenomen.
KINECTEEN kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De tabletten met verlengde afgifte dienen in hun 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico van een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle 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)

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt bij kinderen en adolescenten 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 (kinderen), gewicht, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen.
De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, 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 de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten die

methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van de patiënt te beoordelen (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Gebruik door ouderen

Methylfenidaat mag niet door oudere patiënten worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. KINECTEEN is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

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 cardiaal of onverklaard overlijden of levensbedreigende aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte of voorgeschiedenis wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitaties, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met stimulantia moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. 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 aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie.** Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis 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 (> 95e 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 cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen

In relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij patiënten, waarvan sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een

verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij patiënten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulans.

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 volwasssenen 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 nadat behandeling met methylfenidaat is gestart, bij elk bezoek op neurologische tekenen en symptomen worden gecontroleerd.

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

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

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. 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 moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd. 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 gedachtenstoornis verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling optredende psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses (zie rubriek 4.8) worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van 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 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 bewaakt 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, 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 met suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door een arts worden beoordeeld. Overwogen moet worden of sprake is van een verergering van een onderliggende psychische aandoening en of er een 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-tourettesyndroom (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gilles-de-latourettesyndroom moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Angst, agitatie of spanning

Angst, agitatie en spanning zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Methylfenidaat wordt ook in verband gebracht met verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Angst leidde bij sommige patiënten 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 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 methylfenidaat voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaan aan het starten van de

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

Groei

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen zijn een matig-ernstige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand 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 geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten die niet zoals mag worden verwacht groeien, langer worden of aankomen kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken. Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig gecontroleerd worden.

Verhoogde intraoculaire druk en glaucoom

Er zijn meldingen van gevallen waarin behandeling met methylfenidaat gepaard ging met verhoogde intraoculaire druk (IOD) en glaucoom (waaronder open-kamerhoek-glaucoom en kamerhoekblok-glaucoom) (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen geadviseerd te worden contact op te nemen met hun arts als ze symptomen ervaren die op verhoogde IOD of glaucoom wijzen. Bij een toenemende IOD dient er een oogarts te worden geraadpleegd en te worden overwogen om de behandeling met methylfenidaat te stoppen (zie rubriek 4.3). Het wordt aanbevolen om bij patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde IOD regelmatig oogheelkundige controles uit te voeren.

Epileptische aanvallen

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

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 onmiddelijk 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 gebruik voor ontspanning

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het risico van gebruik voor ontspanning (illegale verspreiding), verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.
Vanwege de kans op misbruik, verkeerd gebruik of gebruik voor ontspanning moet methylfenidaat met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met een drugs- of alcoholverslaving.

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

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

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

Beëindigen van de behandeling

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

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

Vermoeidheid

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

Kiezen voor het methylfenidaatpreparaat

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

Geneesmiddelscreening

Bij laboratoriumtests op amfetaminen kan methylfenidaat een vals-positieve uitslag geven, met name bij een immunoassay-screeningstest. Atleten moeten zich ervan bewust zijn dat dit geneesmiddel een positieve reactie bij anti-dopingtests kan veroorzaken.

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 beëindiging van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Toediening

Als gevolg van de verlengde afgifte van het tablet mag KINECTEEN uitsluitend worden gebruikt door patiënten die in staat zijn om een tablet in zijn geheel door te slikken. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat KINECTEEN met behulp van wat vloeistof in zijn geheel moet worden doorgeslikt. Op de tabletten mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt.

Hulpstoffen
Lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

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

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

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van coumarinebevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonine-heropnameremmers). 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 coumarine).

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 (momenteel of binnen de voorgaande twee weken) met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve geneesmiddelen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. 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 zijn er meldingen geweest van het serotoninesyndroom. 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 er een operatie is gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

Gebruik met centraal werkende alfa-2-agonisten (zoals clonidine)
Ernstige bijwerkingen, 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, inclusief antipsychotica. Omdat een zeer belangrijke werking van methylfenidaat het verhogen van de extracellulaire dopaminewaarden is, wordt methylfenidaat mogelijk geassocieerd met farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening van directe en indirecte dopamine-agonisten (inclusief DOPA en tricyclische antidepressiva) of van dopamine-antagonisten inclusief antipsychotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

In spontane verslagen van ziektegevallen is neonatale cardiorespiratoire toxiciteit, met name foetale tachycardie en ademnood, gemeld.
Uit expirimenteel 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 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 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 over 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, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen hij mogelijk gevaarlijke activiteiten moet vermijden, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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-bevattende tabletten met verlengde afgifte en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van ethylfenidaat-bevattende tabletten met verlengde afgifte en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

Schatting van frequentie:
zeer vaak (≥ 1/10)
vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)
zeer zelden (< 1/10.000)
niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend).

Systeem orgaan-klasse	**Bijwerking**					
	Frequentie					
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Infecties en Para-sitaire Aandoe-ningen		naso-faryngitis, bovenste luchtweg-infectie#, sinusitis#				
Bloed- en Lymfestel-selaan-doeningen					anemie†, leukopenie†, trombocyto-penie trombocyto-penische purpura	pancytopenie
Immuunsyste emaandoenin			overgevoelig-heidsreacties			

gen			als angioneuro-tisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Voedings- en Stofwisse-lingsstoor-nissen*		anorexia, verminderde eetlust†, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Psychische Stoornissen*	slapeloos-heid, nervosi-teit	affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*†, depressie*#, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, stemmingswisselin gen, tics*, initiële insomnia#, zwaarmoedige stemming#, verminderd libido#, spanning#, bruxisme#∞, paniekaanval#	psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinatie*, boosheid, suïcidale ideatie*, Stemmingsver-andering, rusteloosheid† huilerigheid, toename van reeds bestaande tics of van het gilles-delatourette-syndroom*, spraakzucht, hypervigilantie slaapstoornis	manie*†, desoriëntatie, libidostoornis, verwardheid†, obsessief-compulsieve stoornis (inclusief trichotillomaniee n dermatillomanie)	zelfmoord-poging (inclusief geslaagde zelfmoord)*†, depressieve stemming van voorbijgaande aard*, abnormale gedachten, apathie	waanvoorstelling en*†, gedachte-stoornissen*, er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellin-gen met directe afgifte
Zenuw-stelsel Aandoenin-gen	hoofdpijn	duizeligheid, dyskinesie , psychomoto-rische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnolentie), paresthesie#, spanningshoofd pijn#	sedatie, tremor†, lethargie#		convulsie, choreoathetotisc he bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumen-teerd en in de meeste gevallen ontvingen de	cerebrovas-culaire stoor-nissen*† (inclusief vasculitis, hersenbloe-dingen, cerebrovas-culaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsie*, migraine†,

					patiënten ook andere genees-middelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk).	dysfemie
Oog-aandoeningen		accommodatie-stoornis #	wazig zien† droog oog#	problemen met de visuele accommodatie, verstoord zicht, diplopie		Mydriase, verhoogde intraoculaire druk, glaucoom
Evenwichts-orgaan-en oor-aandoenin-gen		vertigo#				
Hart-aandoenin-gen*		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocard-infarct	supraventricu-laire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen†, extrasystolen†
Bloedvat-aandoenin-gen*		hypertensie	opvliegers#		cerebrale arteritis en/of occlusie, perifere kou†, Raynaud-fenomeen	
Ademhalings stelsel-, borstkas- en mediasti-num aandoenin-gen		hoesten, orofaryngeale pijn	dyspneu†			epistaxis
Maagdarm-stelsel-aandoenin-gen		pijn in de bovenbuik, diarree, misselijkheid†, abdominaal ongemak, braken, droge mond†, dyspepsie#	obstipatie†			
Lever- en galaandoenin gen		toegenomen alanine aminotransferase#	toegenomen leverenzymen		afwijkende leverfunctie, acuut leverfalen en hepatisch coma, verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed†	
Huid- en onderhuidaa ndoeningen		alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria,	angioneuro-tisch oedeem, bulleuze aandoeningen,	maculaire huiduitslag, erytheem	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis,	

		hyperhidrose†	exfoliatieve aandoeningen		erythema fixatum	
Skeletspierstel -sel- en bindweefselaandoeningen		artralgie, spiergespannen-heid#, spierspasmen#,	myalgie† spiertrek-kingen		spierkrampen	trismus∞
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie, Pollakisurie			Incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		erectiele disfunctie#		gynaecomas-tie		priapisme*, toegenomen erecties*, aanhoudende erectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*, vermoeidheid†, prikkelbaar-heid #, 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)*, gewichts-verlies*	hartgeruis*		lagere trombocyten-telling, 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 verlengde werkingduur.

Verschijnselen en symptomen

Acute overdosis kan, voornamelijk als gevolg van overstimulatie van het centrale zenuwstelsel en het sympatische zenuwstelsel, resulteren in braken, agitatie, tremoren, hyperreflexie, spiertrekkingen,

convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwarring, hallucinaties, delirium, zweten, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, hartkloppingen, cardiale aritmieën, hypertensie, mydriasis, droogheid van de slijmvliezen en rabdomyolyse.

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. 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 groep: centraalwerkende sympathomimetica. 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 zou de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte vergroten. Methylfenidaat is een racemisch mengsel bestaande uit d- en lisomeren. Het d-isomeer is farmacologisch actiever dan het l-isomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Kinderen

In de bewijsvoerende klinische studies werd methylfenidaattabletten met verlengde afgifte onderzocht in 321 pediatrische patiënten die reeds gestabiliseerd waren op middelen met directe afgifte van methylfenidaat bevatten en in 95 pediatrische patiënten die niet met directe afgifte preparaten methylfenidaat behandeld waren.

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

Volwassenen

Werkzaamheid op korte termijn is aangetoond voor methylfenidaattabletten in een doseringsbereik van 18 tot 72 mg/dag. Duizend vijfhonderddrieëntwintig (1 523) volwassenen met ADHD in de leeftijd tussen 18 en 65 jaar werden onderzocht in vijf dubbelblinde placebogecontroleerde studies met een duur van 5 tot 13 weken. methylfenidaattabletten is geëvalueerd in 2 studies met vaste dosis en in 3 studies met flexibele dosis, waarbij gebruik werd gemaakt van DSM-IV-instrumenten om de ernst van de ADHD-symptomen bij volwassenen te beoordelen. In twee studies met vaste dosis toonden de Conner’s Adult ADHD Rating Scales (CAARS) aan dat de totaalscores van de ADHD-symptomen waren verminderd, wat wees op een verbetering van de ernst van de ADHD-symptomen van de baseline tot het dubbelblinde eindpunt. In één studie met vaste dosis toonden alle dosisniveaus van methylfenidaattabletten een klinisch significant betere controle van de symptomen aan ($p < 0,05$ voor alle dosisniveaus), in vergelijking met placebo, zoals gemeten door een vermindering van de CAARS-

totaalscore. In de tweede studie met vaste dosis bleek methylfenidaattabletten 72 mg/dag, in tegenstelling tot methylfenidaattabletten 54 mg/dag, statistisch significant te zijn in het verminderen van de CAARS-totaalscore voor de ADHD-symptomen vanaf de baseline tot het dubbelblinde eindpunt bij volwassen proefpersonen met ADHD ten opzichte van placebo (p-waarde 0,0024).

In twee studies met flexibele dosis waren de LS-gemiddelde veranderingen in de Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)-totaalscore vanaf de baseline tot het eindpunt statistisch significant (studie 1: $p = 0,012$; studie 2: $p < 0,001$) voor de laatste behandeling met methylfenidaattabletten ten opzichte van placebo (studie 1: -10,6 voor methylfenidaattabletten vs. –6,8 placebo; studie 2: -16,9 voor methylfenidaattabletten vs. -12,0 voor placebo). In de derde studie met flexibele dosis (studie 3) toonde methylfenidaattabletten een klinisch significant betere controle van de symptomen ($p < 0,0001$) aan in vergelijking met placebo, zoals gemeten door een vermindering van de CAARS-totaalscore. De LS-gemiddelde verandering vanaf de baseline tot het eindbezoek (week 8) in de totale ADHD-symptoomscores van CAARS-O:SV was -10,9 in de methylfenidaattabletten-groep en -6,9 in de placebogroep (gebaseerd op de ITT-populatie).
In studie 2 met flexibele dosis was de omvang van de verbetering in de totale AISRS-scores statistisch significant groter in de methylfenidaattabletten-groep dan in de placebogroep ($p = 0,0037$). Het verschil in LS-gemiddelde (95% BI) ten opzichte van placebo was -5,3 (-8,9, -1,7). In studie 3 met flexibele dosis was de omvang van de verbetering in de CAARS-O:SV-scores statistisch significant groter in de methylfenidaattabletten-groep dan in de placebogroep ($p = 0,0063$). Het verschil in LS-gemiddelde (95% BI) ten opzichte van placebo was -3,9 (-6,6, -1,1). In vier open-label studies waarin volwassenen over een periode van 6 tot 12 maanden werden behandeld met methylfenidaattabletten werd op lange termijn een verbetering in alle beoordeelde werkzaamheidseindpunten aangetoond, wat wees op stabiele effecten op de vermindering van de ADHD-symptomen op lange termijn. In één open-label studie in een gemeenschapssetting toonde de behandeling met methylfenidaattabletten gedurende maximaal 9 maanden een verbetering ten opzichte van de baselinewaarden in gemiddelde globale beoordeling van de werkzaamheidsscores, zowel door de patiënt als door de onderzoeker. Een tweede studie, waarin volwassenen met ADHD maximaal 1 jaar lang methylfenidaattabletten kregen met een gemiddelde laatste dosis van 67,4 mg/dag, toonde klinisch significante verbeteringen aan ten opzichte van de baseline in AISRS-totaalscores, met een gemiddelde verandering van -18,7 bij het laatste bezoek. In een derde studie op lange termijn van 48 weken kregen volwassenen met ADHD methylfenidaattabletten met een gemiddelde laatste dosis van 46,6 mg/dag. Deze studie toonde een verandering ten opzichte van de baseline aan in de gemiddelde DSM-IV CAARS-totaalscore voor ADHD-symptomen, met -17,2 bij het eindpunt. In de vierde studie werd methylfenidaattabletten geëvalueerd in een 52 weken durende open-label studie bij proefpersonen die voordien al een placebogecontroleerde studie op korte termijn en een open-label extensie op korte termijn hadden afgerond. Volwassenen met ADHD kregen methylfenidaattabletten met een gemiddelde laatste dosis van 53,8 mg/dag en toonden op lange termijn stabiele effecten op de vermindering van de ADHD-symptomen. De door de onderzoeker beoordeelde CAARS verbeterde in de loop van de open-label fase en was lager bij het eindpunt (gemiddelde vermindering ten opzichte van de baseline met 1,9).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat wordt snel geabsorbeerd. Na orale inname van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte door volwassenen lost het buitenomhulsel van het preparaat op, met als gevolg een initiële maximale concentratie van het middel na ongeveer 1 tot 2 uur. Het methylfenidaat in de tabletkern 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 methylfenidaattabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag vermindert de fluctuaties tussen de piek- en dalconcentraties die zich voordoen bij behandeling met driemaal per dag methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De mate van absorptie van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag is doorgaans vergelijkbaar met die van conventionele preparaten met directe afgifte.

Na de toediening van KINECTEEN 18 mg eenmaal per dag bij 36 volwassenen, waren de gemiddelde farmacokinetische parameters: C_{max} 3,7 ± 1,0 (ng/mL), T_{max} 6,8 ± 1,8 (h), AUC_{inf} 41,8 ± 13,9 (ng.h/mL), and $t_{½}$ 3,5 ± 0,4 (h).

Na eenmalige en herhaalde toediening eenmaal per dag werden geen verschillen in de farmacokinetische parameters van methylfenidaattabletten 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 toediening eenmaal per dag waren vergelijkbaar met die na de eerste dosis methylfenidaattabletten met verlengde afgifte 18 mg. Evenredigheid met de dosis: na toediening van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte in éénmalige dosissen van 18 tot 72 mg/dag aan volwassenen waren de C_{max} en de AUC_{inf} van d-methylfenidaat evenredig met de dosis.

Distributie

De plasmaconcentraties na orale toediening van methylfenidaat vertonen bij volwassenen een biexponentiële daling. De halfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na orale toediening van methylfenidaattabletten 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 alfafenylpiperidine- acetaat (PPA, circa 50 maal het niveau van de onveranderde stof) dat weinig of geen farmacologische activiteit vertoont. Bij volwassenen is het metabolisme van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag, beoordeeld via metabolisme tot PPA, hetzelfde als die van methylfenidaat driemaal per dag. Het metabolisme van eenmalige en herhaaldelijk toegediende dagelijkse dosissen van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte is gelijk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van methylfenidaat in volwassenen na toediening van methylfenidaattabletten 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 van niet gemetaboliseerde methylfenidaat werden teruggevonden in de urine (minder dan 1%). De voornaamste metaboliet in de urine is alfa-fenyl-piperidine azijnzuur (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 methylfenidaattabletten 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 voor de AUC_{inf} van methylfenidaattabletten 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 methylfenidaattabletten met verlengde afgifte, was de voor de dosis gecorrigeerde AUC_{inf} consistent in alle etnische groepen. De grootte van de groep kan echter te klein zijn geweest om etnische verschillen in de farmacokinetische eigenschappen aan het licht te brengen.

Leeftijd
De farmacokinetische eigenschappen van methylfenidaattabletten 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 methylfenidaattabletten met verlengde afgifte na toediening van 18, 36 en 54 mg (gemiddelde en standaarddeviatie) 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, de $AUC_{0-11,5}$ 50,4 ± 7,8, 87,7 ± 18,2, 121,5 ± 37,3 ng.h/ml

Nierinsufficiëntie
Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaattabletten 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 farmacokinetische eigenschappen van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte.

Leverinsufficiëntie
Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaattabletten met verlengde afgifte bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Hypromellose (E 464)
Colloidaal Silicium watervrij
Magnesiumstearaat (E572)
Fumaarzuur (E297)
Methacrylzuur – methacrylaatpolymeer
Tri-ethylcitraat
Talk

Tabletomhulling
18 mg verlengde afgifte tabletten:
Polivinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol (E3350)
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Ijzeroxide geel (E172)
Ijzeroxide rood (E172)

27 mg verlengde afgifte tabletten:
Polivinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol (E3350)
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Ijzeroxide geel (E172)
Indigo carmijn aluminium lak (E132)
Ijzeroxide zwart (E172)

36 mg verlengde afgifte tabletten:
Polivinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol (E3350)
Talk
Titaniumdioxide (E171)

54 mg verlengde afgifte tabletten:
Polivinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol (E3350)
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Ijzeroxide rood (E172)

Drukinkt
Shellac glans
Ijzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na opening van de fles:
18 mg tabletten: 3 maanden.
27 mg tabletten: 6 maanden.
36 mg tabletten: 6 maanden.
54 mg tabletten: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

HDPE fles met een kindveilige PP sluiting met gedroogd silicagel geïntegreerd in de sluiting.

18 mg tabletten: 28, 29, 30, 87 of 90 verlengde afgifte tabletten.
27 mg tabletten: 28, 29, 30, 87 of 100 verlengde afgifte tabletten.
36 mg tabletten: 28, 29, 30, 87 of 100 verlengde afgifte tabletten.
54 mg tabletten: 28, 29, 30, 87 of 100 verlengde afgifte tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Duitsland

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

Kinecteen 18 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 117652
Kinecteen 27 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 117653
Kinecteen 36 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 117654
Kinecteen 54 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 117655

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 september 2016
Datum van laatste verlenging: 23 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 6.5: 5 december 2025