
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat HCl retard Aristo 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat HCl retard Aristo 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat HCl retard Aristo 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Methylfenidaat HCl retard Aristo 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 8,65 mg methylfenidaat als 10 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 17,3 mg methylfenidaat als 20 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 25,95 mg methylfenidaat als 30 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 34,6 mg methylfenidaat als 40 mg methylfenidaathydrochloride.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 43,25 mg methylfenidaat als 50 mg methylfenidaathydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige, langwerpige, harde capsule met een witte dop en een witte huls, met de opdruk "10" in zwarte inkt op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes. Lengte capsule: $15,90 \pm 0,30$ mm, maat 3.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige, langwerpige, harde capsule met een ivoorkleurige dop en een witte huls, met de opdruk "20" in zwarte inkt op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes. Lengte capsule: $15,90 \pm 0,30$ mm, maat 3.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige, langwerpige, harde capsule met een gele dop en een witte huls, met de opdruk "30" in zwarte inkt op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes. Lengte capsule: $18,00 \pm 0,30$ mm, maat 2.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige, langwerpige, harde capsule met een licht oranje dop en een witte huls, met de opdruk "40" in zwarte inkt op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes. Lengte capsule: $19,40 \pm 0,30$ mm, maat 1.

Methylfenidaat HCl retard Aristo 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

Ondoorzichtige, langwerpige, harde capsule met een oranje dop en een witte huls, met de opdruk "50" in zwarte inkt op de huls. De capsule bevat witte tot gebroken-witte, bolvormige korreltjes. Lengte capsule: $21,70 \pm 0,30$ mm, maat 0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten tot 18 jaar 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-10 en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

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

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, 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 doorgaans 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

Methylfenidaat HCl retard Aristo wordt gedeeltelijk direct afgegeven (30% van de dosis) en gedeeltelijk vertraagd afgegeven (70% van de dosis). Daardoor wordt met Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg een directe afgifte van 3 mg en een vertraagde afgifte van 7 mg methylfenidaathydrochloride bereikt. Het gedeelte dat van iedere dosis gereguleerd wordt afgegeven is bedoeld voor het handhaven van een behandelingsresponse gedurende de middag, zodat een dosis midden op de dag niet nodig is. Het is bedoeld om te zorgen voor therapeutische plasmaspiegels gedurende een periode van ongeveer 8 uur die overeenkomt met de schooldag en niet de gehele dag (zie rubriek 5.2 "Farmacokinetische eigenschappen"). Bijvoorbeeld: 20 mg Methylfenidaat HCl retard

Aristo is bedoeld in plaats van 10 mg methylfenidaathydrochloride in conventionele vorm bij het ontbijt en 10 mg hiervan bij de lunch.

Pediatrische patiënten (kinderen (van 6 jaar en ouder) en adolescenten)

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. In 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, het gewicht, 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.
- De lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden.
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden 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. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart. Dit kan in het algemeen worden bereikt door, in verdeelde doses, gebruik te maken van een conventionele vorm. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt één- of tweemaal daags 5 mg (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij de lunch). Aan de hand van de waargenomen tolerantie en de mate van effectiviteit kan, indien noodzakelijk, de dosering wekelijks worden verhoogd in stappen van 5 – 10 mg. Indien de behandelend arts van mening is dat gestart kan worden met een tweemaal daagse dosering, maar dat deze tweemaal daagse toediening niet praktisch is, kan vanaf het begin van de behandeling éénmaal daags Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride in conventionele vorm.

De maximale dagelijkse dosering is 60 mg methylfenidaathydrochloride.

Voor doseringen die met deze sterkte niet mogelijk of praktisch zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar.

Patiënten die momenteel methylfenidaat gebruiken

Patiënten die zijn ingesteld op methylfenidaathydrochloride in een conventionele vorm kunnen worden overgezet op een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering van Methylfenidaat HCl retard Aristo.

Methylfenidaat HCl retard Aristo dient 's ochtends voor het ontbijt te worden ingenomen.

Methylfenidaat HCl retard Aristo dient niet te laat in de ochtend te worden ingenomen daar dit slaapstoornissen kan veroorzaken. Wanneer het effect van het geneesmiddel te snel aan het einde van de middag of in de avond afneemt, kan verstoord gedrag en/of niet in slaap kunnen vallen terugkomen.

Een kleine dosis laat op de dag van een methylfenidaathydrochloridetablet met onmiddellijke afgifte kan dit probleem helpen oplossen. In dat geval zou men kunnen overwegen dat adequate symptoomcontrole bereikt zou kunnen worden met een regime van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De voor- en nadelen van een kleine dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte in de avond versus problemen met in slaap vallen dienen te worden overwogen.

De behandeling met Methylfenidaat HCl retard Aristo dient niet te worden voortgezet, indien aan het eind van de dag een aanvullende dosis nodig is van methylfenidaat in de conventionele vorm, tenzij vaststaat dat eenzelfde aanvullende dosis ook noodzakelijk was bij een conventionele behandeling met eenzelfde dosis methylfenidaat in de conventionele vorm verdeeld over het ontbijt en de lunch. Een doseringsregime met de laagste totale dagelijkse dosis, waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden.

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen (vanaf 6 jaar) en adolescenten (tot 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid bij 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 gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet bij kinderen en adolescenten de bruikbaarheid van het geneesmiddel op lange termijn 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 methylfenidaatbehandeling te onderbreken om de toestand van het kind te beoordelen (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

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

Volwassenen

Methylfenidaat HCl retard Aristo is niet geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Speciale populaties

Ouderen

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door oudere patiënten. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

De capsules kunnen in het geheel met wat vloeistof worden ingenomen. Het is ook mogelijk om de capsule te openen en de inhoud van de capsule te strooien over een kleine hoeveelheid (eetlepel) zacht voedsel (bijv. appelmoes); dit mag niet worden bewaard voor later gebruik en inname dient direct te gebeuren. Na de inname van de bestrooide appelmoes moet wat vloeistof, bijvoorbeeld water, worden gedronken. De capsule en de inhoud van de capsule dienen niet te worden geplet of te worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 het risico op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5).
- De behandeling kan twee weken na het stoppen met de MAO-remmers worden geïnitieerd.
- 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 oclusieve 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 dit geneesmiddel 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)

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

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet de bruikbaarheid op lange termijn van het geneesmiddel door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel opnieuw evalueren om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling minimaal eens per jaar patiënten 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

Dit geneesmiddel is niet geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn niet vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

Gebruik door ouderen

Methylfenidaat mag niet door oudere patiënten worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling overlijden of ventriculaire aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek (bijvoorbeeld electrocardiogram en echocardiogram) worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte wijzen. Patiënten die tijdens de behandeling met methylfenidaat symptomen ontwikkelen zoals palpitations, 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 uitgangssituatie.

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.

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

Bij 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 niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij gevoeliger 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 methylfenidaat 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. Het onderbreken van de behandeling kan de aangewezen weg zijn.

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.

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 methylfenidaat bij kinderen is een matige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld (zie rubriek 4.8).

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

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd op een groeikaart. Bij patiënten bij wie de verwachte groei in lengte of gewicht achterblijft, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te onderbreken.

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 (zie rubriek 4.8). 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.**

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.

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.

Staken van de behandeling

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

Bij het staken van de behandeling als gevolg van misbruik is een zorgvuldige supervisie noodzakelijk omdat een ernstige depressie kan optreden.

Vermoeidheid

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

Kiezen voor 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.

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.

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.

Geneesmiddelscreening

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

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. Daar staat tegenover dat de d- en l-enantiomeren van methylfenidaat cytochroom P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A niet in relevante mate remmen.

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarine bevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers) kan remmen. 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 (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. 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 gehalogeneerde anesthetica

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk 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.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met methylfenidaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid van de mens. Dierstudies vertoonden geen klinisch relevant effect op de vruchtbaarheid.

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 Methylfenidaat HCl retard Aristo en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Methylfenidaat HCl retard Aristo en de andere methylfenidaatformulering van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

De frequentie wordt als volgt uitgedrukt: 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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: leukopenie, trombocytopenie, anemie, trombocytopenische purpura

Niet bekend: pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties

Stofwisselings- en voedingsstoornissen*

Vaak: anorexia, verminderde eetlust, matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*

Psychische stoornissen*

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: anorexia, affectabiliteit, agressie*, agitatie, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag*, bruxisme^s

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

Zelden: manie*, desoriëntatie, libidostoornis

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

Niet bekend: waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logorroë.

Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij formuleringen met directe afgifte

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

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

Soms: sedatie, tremor

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 methyfenidaat hierbij is onduidelijk)

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

Oogaandoeningen

Soms: diplopie, wazig zien

Zelden: problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis

Hartaandoeningen

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*

Vaak: hypertensie

Zeer zelden: cerebrale artritis en/of occlusie, koude extremiteiten, Raynaud-fenomeen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoesten, faryngolaryngeale pijn

Soms: dyspneu
Niet bekend: epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten, braken, droge mond
Soms: obstipatie

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: artralgie
Soms: myalgie, spiertrekkingen
Zeer zelden: spierkrampen
Niet bekend: trismus[§]

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: hematurie
Niet bekend: incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: gynaecomastie
Niet bekend: priapisme, toegenomen erecties en aanhoudende erectie, erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*
Soms: pijn op de borst, vermoeidheid
Zeer zelden: plotseling cardiaal overlijden*
Niet bekend: borstklachten, hyperpyrexie

Onderzoeken

Vaak: veranderingen in de bloeddruk en de hartslag (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies*
Soms: hartuis*, verhoogde leverenzymwaarde
Zeer zelden: verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytenwaarde, abnormaal aantal witte bloedcellen

* Zie rubriek 4.4.

** Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die vaker gemeld zijn dan bij kinderen en adolescenten.

§ 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.

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 en droogheid van de slijmvliezen.

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: Psychoanaleptica, psychostimulantia, middelen gebruikt voor ADHD en nootropics, centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06B A04.

Methylfenidaat HCl retard Aristo is een racemisch mengsel bestaande uit d-methylfenidaat en l-methylfenidaat in de verhouding 1:1.

Werkingsmechanisme

Methylfenidaat heeft een lichte stimulerende werking op het CZS, met een meer uitgesproken effect op de psychische dan op de motorische activiteiten. Humaan is het werkingsmechanisme nog niet duidelijk bekend, maar aangenomen wordt dat de effecten zijn toe te schrijven aan corticale stimulatie en mogelijk aan stimulatie van het reticulair activatie systeem.

In een cruciale studie met 327 gerandomiseerde proefpersonen ontvingen 318 proefpersonen tussen de 6 en 12 jaar tenminste één dosis van de studiemedicatie. De resultaten van de IOWA beoordelingsschaal van Conner, het door de onderwijzers gedurende de schooldag beoordeelde primaire eindpunt voor wat betreft effectiviteit, lieten voor de per protocol behandelde patiënten de volgende resultaten zien (279 patiënten behandeld gedurende 21 dagen):

	Placebo (n=39) ^a	Methylfenidaat in conventionele vorm (n=120) ^b	Methylfenidaat met gereguleerde afgifte (n=120)
--	--------------------------------	---	---

Gemiddeld uitgangsniveau (SD)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Dag 21/staken toediening			
LS gemiddeld (SE)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
95% BI	6,69 – 8,66	3,71 – 4,84	3,98 – 51,0
Vershil t.o.v. placebo	-	-3,4	-3,1
95% BI voor het verschil	-	-4,53 - -2,26	-4,26 - -2,00
p-waarde ^c	-	<0,001	<0,001
Vershil t.o.v. methylfenidaat in conventionele vorm	-	-	-0,3
97,5% ondergrens in BI voor het verschil	-	-	-1,06
^a n=38 op Dag 7; ^b n=118 op Dag 7; ^c Behandelingsgroepen zijn vergeleken door middel van ANCOVA, met als covarianten het effect van de behandeling en uitgangsniveau.			

In tegenstelling tot deze resultaten voor de primaire effectiviteit bepaling, werden voor de secundaire effectiviteit variabele van de Parent IOWA Conner's beoordelingsschaal verschillen waargenomen tussen de groepen die werden behandeld met methylfenidaat met gereguleerde afgifte en methylfenidaat in reguliere vorm. Dit beruiste op beoordelingen later op de avond; dit duidt er op dat later op de dag, ten opzichte van tweemaal daags methylfenidaat in reguliere vorm, sprake is van enig verlies aan effectiviteit. Zie ook rubriek 5.2 en rubriek 4.2.

Het mechanisme waarmee methylfenidaat bij kinderen effecten uitoefent op de psyche en het gedrag is nog niet geheel vastgesteld, noch is er een duidelijk bewijs dat aantoont hoe deze effecten gerelateerd zijn aan de conditie van het CZS. Aangenomen wordt dat het de heropname van norepinefrine en dopamine in het presynaptische neuron remt en dat het de afgifte van deze monoamines in de synaptische ruimte doet stijgen. Methylfenidaat HCl retard Aristo is een racemisch mengsel van de *d*- en *l*-*threo*-enantiomeren van methylfenidaat. De *d*-enantiomeer is farmacologisch meer actief dan de *l*-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat HCl retard Aristo heeft een plasma profiel waaruit blijkt dat het actieve bestanddeel in twee fasen vrijkomt, met een aanvankelijke, steile, stijgende helling die gelijk is aan een methylfenidaat bevattende conventionele tablet en een tweede stijgend gedeelte na ongeveer 3 uur, gevolgd door een geleidelijke vermindering.

De maximale plasmaconcentraties van ongeveer 40 nmol/liter (11 ng/ml) worden gemiddeld één tot twee uur na toediening van 0,30 mg/kg bereikt. De maximale plasmaconcentraties kunnen per persoon echter aanzienlijk verschillen.

Na 1,5 uur varieerden de concentraties van 3,2 tot 13,3 ng/ml, met een gemiddelde van 7,7 ng/ml. Bij de meeste proefpersonen resulteerde 4,5 uur na de dosering de tweede fase van afgifte in een tweede waargenomen maximum concentratie, waarbij de waargenomen concentraties varieerden van 4,9 tot 15,5 ng/ml, met een gemiddelde van 8,2 ng/ml. De toediening van een vorm met verlengde afgifte tijdens het ontbijt, in plaats van twee conventionele tabletten (bij ontbijt en lunch), kan van methylfenidaat de dalwaarde voor de lunch en de piek na de lunch verminderen en aan het einde van de schooldag kunnen de plasmaspiegels lager zijn. Gegevens uit klinisch onderzoek duiden er op dat, vergeleken met een conventionele behandeling (directe afgifte) met methylfenidaat, de afwijkende farmacokinetische profielen bij sommige patiënten gedurende de dag kunnen leiden tot een afwijkend gedragspatroon en verminderde symptoomcontrole. Met name in de late middag en vroeg op de avond kan er sprake zijn van een vermindering in de controle van de symptomen (zie rubriek 5.1). Bij het bepalen van de individuele behoeften dient met deze verschillen rekening te worden gehouden.

Zowel het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) als de maximale plasmaconcentratie zijn proportioneel aan de toegediende hoeveelheid.

Effecten van voedsel

Gelijktijdige inname met voedsel met een hoog vetgehalte vertraagt de absorptie (T_{max}) met ongeveer 1 uur en verhoogt de maximale concentratie (C_{max}) met ongeveer 30% en de geabsorbeerde hoeveelheid (AUC) met ongeveer 17%.

Toediening korrels

De C_{max} , T_{max} en AUC na toediening van de korrelige inhoud van Methylfenidaat HCl retard Aristo capsules zijn gelijk (bioequivalent) aan die van de intacte capsule. De Methylfenidaat HCl retard Aristo capsules kunnen daarom in hun geheel worden doorgeslikt of de capsule kan worden opengemaakt en de inhoud kan worden gestrooid over wat appelmoes of ander gelijksoortig zacht voedsel; dit mengsel dient meteen, zonder kauwen, doorgeslikt te worden.

Leeftijd

Bij kinderen jonger dan 7 jaar is de farmacokinetiek van Methylfenidaat HCl retard Aristo niet onderzocht.

Systemische beschikbaarheid

Door een sterk first-pass metabolisme bedraagt de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11 tot 51%) van de dosis.

Distributie

In het bloed worden methylfenidaat en de metabolieten daarvan verspreid in het plasma (57%) en de rode bloedcellen (43%). Methylfenidaat en de metabolieten daarvan binden zich slechts voor een klein gedeelte aan plasma-eiwitten (10 tot 33%). Het schijnbare distributievolume is berekend op ongeveer 13,1 liter/kg.

Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma uitgescheiden met een gemiddelde halveringstijd van twee uur en de berekende gemiddelde systemische klaring is 10 liter/u/kg.

Binnen 48 tot 96 uur wordt 78 tot 97% van de toegediende dosis met de urine uitgescheiden en 1 tot 3% in de vorm van metabolieten in de feces.

Het overgrote deel van de dosis wordt als 2-fenyl-2-piperidylazijnzuur (PPAA, 60 tot 86%) met de urine uitgescheiden.

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

Capsule-inhoud

Cellulose, microkristallijn
Hypromellose
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Dibutylsebaaat
Povidon (K30)
Talk

Capsulewand

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172) (in 20 mg, 30 mg, 40 mg en 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)
Ijzeroxide rood (E172) (in 40 mg en 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)

Drukinkt

Schellakglazuur (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flessen met een moeilijk door kinderen te openen PP schroefdop met een PP-droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 40, 50, 60, 100 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
Berlijn 13435
Duitsland

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

Methylfenidaat HCl retard Aristo 10 mg - RVG125055

Methylfenidaat HCl retard Aristo 20 mg - RVG125056
Methylfenidaat HCl retard Aristo 30 mg - RVG125057
Methylfenidaat HCl retard Aristo 40 mg - RVG125058
Methylfenidaat HCl retard Aristo 50 mg - RVG125059

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 24 oktober 2023