

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl Sandoz 10 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 40,84 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, afgeschuinde platte tablet, met een diameter van 7,8 - 8,2 mm, met aan beide zijden een breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### **ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)**

Methylfenidaat HCl Sandoz is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen.

#### *Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij kinderen*

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 HCl Sandoz 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 over het algemeen noodzakelijk. Daar waar alleen orthopedagogische maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulant voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Methylfenidaat HCl Sandoz moet altijd op deze manier gebruikt worden in overeenstemming met de geregistreerde indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek .

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Methylfenidaat HCl Sandoz moet worden aangepast aan de klinische behoeften en respons van de patiënt.

**De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.**

### Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag. Bij het afnemen van de uitgebreide anamnese moeten ook gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden genoteerd, net als comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen in heden en verleden en plotseling cardiaal/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis. Voorafgaand aan de behandeling moet een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Doorlopende controle

De groei, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en de 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 HCl Sandoz is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. De dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart.

De maximale dagelijkse dosering Methylfenidaat HCl Sandoz is 60 mg.

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

### Periodieke evaluatie van de behandeling van ADHD

Methylfenidaat moet periodiek worden gestopt om de toestand van de patiënt te beoordelen. Verbetering kan aanhouden wanneer het medicijn tijdelijk of permanent is stopgezet. De behandeling kan indien nodig opnieuw worden gestart om de symptomen van ADHD te beheersen.

Behandeling mag en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Wanneer kinderen worden behandeld met methylfenidaat, wordt de behandeling meestal gestopt tijdens of na de puberteit.

Begin met 5 mg eenmaal of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en de lunch), waarbij de dagelijkse dosis en frequentie indien nodig wekelijks kan worden verhoogd met 5-10 mg. Doseringen hoger dan 60 mg per dag worden niet aanbevolen. De totale dagelijkse dosis dient in verdeelde doses te worden gegeven. Methylfenidaat HCl Sandoz is niet geïndiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Om problemen met het in slaap vallen te voorkómen dient de laatste dosis gewoonlijk niet te worden gegeven binnen 4 uur voor het naar bed gaan. Echter, als het effect van het geneesmiddel 's avonds te snel verdwijnt, kunnen gedragsstoornissen en/of problemen met inslapen opnieuw optreden. Een kleine avonddosering kan dan helpen dit probleem op te heffen.

De voors en tegens van een kleine avonddosering dienen afgewogen te worden ten opzichte van de problemen bij het inslapen.

#### Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

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

#### Dosisreductie en beëindigen van de behandeling

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

#### Volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

#### Ouderen

Het gebruik van methylfenidaat wordt bij oudere patiënten niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

#### Kinderen jonger dan 6 jaar

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

#### Leverfunctiestoornis

Methylfenidaat is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

#### Nierfunctiestoornis

Methylfenidaat is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Gelijktijdig gebruik van niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers) is gecontra-indiceerd, wegens risico op een hypertensieve crisis. De behandeling kan worden geïnitieerd door twee weken te stoppen met een irreversibele MAO-remmer (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 of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionkanalen)
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

### Gebruik door volwassenen

Methylfenidaat is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

### Gebruik door ouderen

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

### Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

### Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling overlijden of ventriculaire aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek op hartziekten worden uitgevoerd als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte of voorgeschiedenis wijzen. Patiënten die tijdens behandeling met methylfenidaat symptomen ontwikkelen zoals hartkloppingen, pijn op de borst bij inspanning, onverklaarde 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 HCl Sandoz 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 HCl Sandoz is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, **tenzij de kinderarts hierover cardiaal advies heeft gegeven (zie rubriek 4.3).**

### Plotseling overlijden en reeds bestaande cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartaandoeningen

Plotseling overlijden is gemeld in relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel in gebruikelijke doses bij kinderen, van wie sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia, waaronder methylfenidaat, niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij in verhoogde mate gevoelig zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulans.

### Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

Mogelijk bestaat er een verband tussen misbruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel, waaronder methylfenidaat, en plotseling overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

### Cerebrovasculaire stoornissen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met Methylfenidaat HCl Sandoz 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 HCl Sandoz 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 onmiddellijke 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 HCl Sandoz is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale parese.

### Priapisme

Aanhoudende en pijnlijke erecties zijn gemeld in samenhang met producten die methylfenidaat bevatten, vooral in samenhang met een wijziging van het behandelingsschema voor methylfenidaat. Patiënten die abnormaal aanhoudende of frequente en pijnlijke erecties krijgen, dienen onmiddellijk een arts te raadplegen.

### Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. In geval van optredende psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag Methylfenidaat HCl Sandoz 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 HCl Sandoz 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 kinderen en adolescenten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Het beëindigen van de behandeling kan de aangewezen weg zijn.

### Agressie of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die beginnen met de behandeling met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op de verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen. Onderbreken 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 er sprake is van een verergering van een onderliggende psychische aandoening en of er een mogelijk causaal verband is met de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en het beëindigen van de behandeling met methylfenidaat moet worden overwogen.

### Tics

Methylfenidaat wordt in verband gebracht met de aanvang of verergering van motorische en verbale tics. Ook is melding gemaakt van verergering van het syndroom van Gilles de la Tourette. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Gilles de la Tourette bij kinderen moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

### Angst, agitatie of spanning

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

### Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. 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.

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

**Tijdens de behandeling met Methylfenidaat HCl Sandoz moet de groei worden geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij**

**een groeikaart moet worden bijgehouden.** Bij patiënten die niet zoals mag worden verwacht groeien, langer worden of aankomen kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken.

#### Epileptische aanvallen

Methylfenidaat HCl Sandoz 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 met andere middelen dan met stimulantia moet overwogen worden.

#### Beëindigen van de behandeling

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

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

#### Vermoeidheid

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

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### 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.

### Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

### Hematologische effecten

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

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

### Farmacokinetische interacties

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

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

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarine bevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers). Bij het starten of stoppen van de behandeling met methylfenidaat kan het noodzakelijk zijn om de dosering van deze reeds gebruikte geneesmiddelen aan te passen en om de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen te bepalen (of de stollingstijden bij gebruik van cumarine).

### Farmacodynamische interacties

#### Antihypertensiva

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

#### Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

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

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld (momenteel of binnen de voorgaande 2 weken) met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

#### 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 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)

De veiligheid op lange termijn met het gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

#### Gebruik met dopaminergica

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

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

#### Zwangerschap

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

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

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

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

#### Borstvoeding

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

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

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

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid van de mens. Dierstudies vertoonden geen 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 gebruik van Methylfenidaat HCl Sandoz en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Methylfenidaat HCl Sandoz en de methylfenidaatformulering van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

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

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Niet bekend: pancytopenie

##### Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheidsreacties 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\*\*

Soms: psychotische stoornissen\*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties\*, boosheid, suïcidale ideatie\*, stemmingsverandering, rusteloosheid, 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 samenstellingen met directe afgifte (frequentie niet bekend).

##### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

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

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 methylfenidaat hierbij is onduidelijk)

Niet bekend: cerebrovasculaire stoornissen\* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), 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 en braken – deze treden meestal op aan het begin van de behandeling en kunnen verlicht worden door het middel samen met wat voedsel in te nemen, 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 bindweefsel-aandoeningen

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: erectiele disfunctie, priapisme, toegenomen erecties en aanhoudende erectie

### 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 hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)\*, gewichtsverlies\*

Soms: hartruis\*, verhoogde leverenzymwaarde

Zeer zelden: verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytenwaarde, abnormaal aantal witte bloedcellen

\* Zie rubriek 4.4.

\*\* Gebaseerd op de frequentie berekend in ADHD-onderzoeken bij volwassenen (er werden geen gevallen gemeld in onderzoeken bij kinderen of jong volwassenen)

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

### Verschijselen en klachten

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

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar.

De behandeling bestaat uit geschikte ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie 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 en nootropica, centraal werkende sympathicomimetica. ATC-code: N06B A04.

#### Werkingsmechanisme

Methylfenidaat is een racemisch mengsel bestaande uit d-methylfenidaat en l-methylfenidaat in de verhouding 1:1. Aangenomen wordt dat het l-enantiomeer farmacologisch inactief is.

Methylfenidaat heeft een mild stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel met meer prominente effecten op mentale dan op motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme is bij de mens niet compleet bekend, maar men denkt dat de stimulerende effecten veroorzaakt worden door een remming van dopamine-heropname in het striatum, zonder de afgifte van dopamine op gang te brengen.

MAO-enzymremming kan leiden tot een verhoogde catecholamine-concentratie.

#### Klinische veiligheid

Het effect van de behandeling met 40 mg dexmethylfenidaathydrochloride, het farmacologisch actieve d-enantiomeer van methylfenidaat, op het QT/QTc-interval werd geëvalueerd in een onderzoek bij 75 gezonde vrijwilligers. De maximale gemiddelde verlenging van QTcF-intervallen was <5 ms en de bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval was minder dan 10 ms voor alle tijdsvergelijkingen versus placebo. Dit was onder de drempel van klinische bezorgdheid en er was geen duidelijk verband tussen de blootstelling en de respons.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale inname wordt het werkzaam bestanddeel (methylfenidaathydrochloride) snel en bijna geheel geabsorbeerd uit de tabletten. Door extensief first-pass metabolisme is de systemische beschikbaarheid slechts 30% (11-51%) van de dosis. Inname samen met voedsel versnelt de absorptie, maar heeft geen effect op de geabsorbeerde hoeveelheid. Maximale plasmaconcentraties van 40 nmol/l (11 ng/ml) worden gemiddeld 1 tot 2 uur na inname van 0,30 mg/kg bereikt. De maximale plasmaconcentraties verschillen echter sterk per patiënt. De AUC en de maximale plasmaconcentratie is recht evenredig aan de dosis.

#### Distributie

Methylfenidaat en zijn metabolieten worden in het bloed verdeeld over plasma (57%) en erythrocyten (43%). De binding van methylfenidaat en zijn metabolieten aan plasma-eiwitten is laag (10 tot 33%). Het schijnbare distributievolume is berekend op 13,1 l/kg. Het verdelingsvolume van d-methylfenidaat is ongeveer  $2,65 \pm 1,11$  l/kg en van l-methylfenidaat  $1,80 \pm 0,91$  l/kg.

### Biotransformatie

De biotransformatie van methylfenidaat door het carboxylesterase CES1A1 is extensief en snel. Maximale plasmaconcentraties van de belangrijkste, gehydrolyseerde niet-actieve metaboliet (alfa-fenyl-2-piperidineazijnzuur) worden bereikt 2 uur na inname. Deze concentraties zijn 30 tot 50 maal hoger dan de concentraties van de onveranderde stof. De halfwaardetijd van alfa-fenyl-2-piperidine-azijnzuur is tweemaal zo lang als die van methylfenidaat. De klaring bedraagt 0,17 l/uur/kg. Alleen kleine hoeveelheden van gehydroxyeerde metabolieten (bijvoorbeeld hydroxymethylfenidaat en hydroxyritalinezuur) zijn aantoonbaar. De therapeutische werking lijkt hoofdzakelijk veroorzaakt te worden door het onveranderde bestanddeel.

### Eliminatie

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

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

De eliminatiegegevens bij patiënten met een normale nierfunctie suggereren dat de renale excretie van onveranderd methylfenidaat nauwelijks vermindert bij een verminderde nierfunctie. De renale excretie van de metaboliet alfa-fenyl-2-piperidine-azijnzuur kan echter verminderd zijn.

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

### Carcinogeniteit

In een levenslang carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd alleen bij de mannetjes een hoger aantal maligne levertumoren waargenomen bij dagelijkse doseringen van ongeveer 35 maal de maximale aanbevolen dosis voor mensen (op basis van mg/kg). Er wordt gedacht dat maligne levertumoren het gevolg kunnen zijn van niet-genotoxische mechanismen zoals een toename van levercelproliferatie. Dit is consistent met de waargenomen toename van het levergewicht in dit carcinogeniteitsonderzoek bij muizen. In een levenslange carcinogeniteitsonderzoek bij ratten veroorzaakte methylfenidaat geen toename van tumoren; de hoogste gebruikte dosis was ongeveer 26 maal de maximale aanbevolen dosis voor mensen (op basis van mg/kg).

### 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.

### Juveniele neurologische gedragsontwikkeling

In een conventioneel onderzoek bij jonge ratten werd methylfenidaat oraal toegediend in doseringen tot 100 mg/kg/dag in de postnatale periode (dag 7) en gecontinueerd tot seksuele volwassenheid (week 10). Bij de volwassen geworden ratten (week 13-14) werd een verminderde spontane locomotorische activiteit waargenomen bij ratten die eerder waren behandeld met 50 mg/kg/dag of meer, en een tekort bij het verwerven van een specifieke leertaak werd waargenomen bij de vrouwelijke ratten die werden blootgesteld aan de hoogste dosis van 100 mg/kg/dag. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumfosfaat (E341)  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Microkristallijn cellulose (E460)  
Gepregelatiniseerd maiszetmeel

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

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

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

De tabletten zijn verpakt in PVC/PE/PVDC/ALU-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:  
10, 20, 20 (ziekenhuisverpakking), 30, 40, 50 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 129910=27253

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2022



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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024