

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
Methylfenidaat HCL Develco Pharma 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 5 mg methylfenidaathydrochloride, wat overeenkomt met 4,325 mg methylfenidaat.

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 60 mg methylfenidaathydrochloride, wat overeenkomt met 51,9 mg methylfenidaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsule met gereguleerde afgifte, hard.

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met oranje dop en oranje romp, bedrukt met “5” in witte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 14,3 mm, maat 4

#### Methylfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met gele dop en witte romp, bedrukt met “10” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 14,3 mm, maat 4

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met witte dop en witte romp, bedrukt met “20” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 15,9 mm, maat 3

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met ivoorwitte dop en ivoorwitte romp, bedrukt met “30” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 18 mm, maat 2

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met gele dop en gele romp, bedrukt met “40” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 19,4 mm, maat 1

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met witte dop en witte romp, bedrukt met “50” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 21,7 mm, maat 0

Methylfenidaat HCL Develco Pharma 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Harde gelatinecapsule met ivoorwitte dop en witte romp, bedrukt met “60” in zwarte inkt op de romp, gevuld met witte tot gebroken witte bolvormige pellets. Lengte capsule: 21,7 mm, maat 0

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### **Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)**

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en volwassenen wanneer uitsluitend orthopedagogische maatregelen onvoldoende blijken te zijn.

De behandeling moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die is gespecialiseerd in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater.

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

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en op evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

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

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

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

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

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

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD en moet worden gebaseerd op een volledige geschiedenis en op evaluatie van de patiënt.

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

**De behandeling moet worden gestart door en plaatsvinden onder toezicht van een arts die is gespecialiseerd in de behandeling van ADHD, zoals een deskundige kinderarts, een kinder- en jeugdpsychiater of een psychiater.**

### Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de Ausgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag. Bij een uitgebreide anamnese moet u letten op gelijktijdig gebruikte medicijnen, eerdere en huidige comorbide medische en psychiatrische aandoeningen of symptomen, een familiegeschiedenis van plotselinge hartdood/onverklaarde dood en een nauwkeurige registratie van de lengte en het gewicht vóór de behandeling in een groeicurve. Bij volwassenen moet uitsluitend het gewicht worden geregistreerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Doorlopende controle

De groei (kinderen), het gewicht, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden gecontroleerd (zie 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 (kinderen), 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

### *Algemene aspecten*

- Er dient een regime te worden aangehouden dat voor bevredigende controle van de symptomen zorgt bij de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering. Het effect treedt binnen een uur na inname op als de dosis hoog genoeg is.
- Kinderen mogen methylfenidaat met geregleerde afgifte niet te laat in de ochtend innemen aangezien het verstoring van de slaap kan veroorzaken.
- Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat-bevattende producten verkrijgbaar.

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

Aan het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Hiertoe wordt gewoonlijk een formulering met onmiddellijke afgifte in verdeelde doses ingenomen. De aanbevolen startdosering is 5 mg één- of tweemaal per dag (bijv. bij ontbijt en lunch). Vervolgens kan de dagelijkse dosering zo nodig met intervallen van een week met 5-10 mg worden verhoogd, afhankelijk van hoe goed de dosering wordt verdragen en hoe goed de dosering werkt. Indien de behandelend arts van mening is dat gestart kan worden met een tweemaal daagse dosering, maar deze tweemaal daagse toediening niet praktisch is, kan vanaf het begin van de behandeling éénmaal daags Methylfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte.

Methylfenidaat HCL Develco Pharma bestaat uit een deel met onmiddellijke afgifte (50% van de dosis) en een deel met geregleerde afgifte (50% van de dosis). Methylfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg geeft dus 5 mg methylfenidaathydrochloride direct af en 5 mg over een langere periode. Het deel van iedere dosis dat over een langere periode wordt afgegeven is zo gekozen dat het effect gedurende de middag aanhoudt, zonder dat daarvoor een dosis hoeft te worden ingenomen rond het middaguur. Het is bedoeld om te zorgen voor therapeutische plasmaspiegels gedurende een periode van ongeveer 8 uur, wat overeenkomt met een schooldag en niet een hele dag (zie rubriek 5.2). Zo kan 20 mg Methylfenidaat HCL Develco Pharma bijvoorbeeld worden ingenomen in de plaats van 10 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte bij het ontbijt en 10 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte bij de lunch.

Patiënten die op dit moment een formulering van methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte gebruiken, kunnen overstappen op een equivalente dagelijkse dosis van Methylfenidaat HCL Develco Pharma in milligrammen.

Als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen terugkeren. Het laat op de dag innemen van een tablet met een lage dosis (5 mg) methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte, kan dit probleem verhelpen. In dat geval kan voldoende controle van de symptomen mogelijk worden bereikt met een tweemaal dagelijks doseringsregime van methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De voors en tegens van een kleine avonddosering methylfenidaat met onmiddellijke afgifte dienen afgewogen te worden ten opzichte van de problemen bij het inslapen.

Behandeling met Methylfenidaat HCL Develco Pharma dient niet te worden voortgezet indien een aanvullende late dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte nodig is, tenzij bekend is dat dezelfde extra dosis eveneens nodig was bij een conventioneel regime van dezelfde ontbijt-/lunchdoseringen met onmiddellijke afgifte.

Er dient een regime te worden aangehouden dat voor bevredigende controle van de symptomen zorgt bij de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaathydrochloride bij kinderen is 60 mg.

### Volwassenen

#### *Voortzetting van behandeling met methylfenidaat*

Volwassen patiënten die in de kindertijd en/of adolescentie duidelijk baat hebben gehad van behandeling met Methylfenidaat HCL Develco Pharma, kunnen de behandeling met Methylfenidaat HCL Develco Pharma als volwassene voortzetten, aanvankelijk met dezelfde dagelijkse dosis (mg/dag). Er moet regelmatig worden beoordeeld of een dosisaanpassing al dan niet noodzakelijk of mogelijk is op basis van de werkzaamheid en verdraagbaarheid.

#### *Volwassenen die niet eerder met Methylfenidaat HCL Develco Pharma behandeld zijn*

Voor elke behandeling met methylfenidaat is individuele dosistitratie op werkzaamheid en verdraagbaarheid noodzakelijk, omdat de individuele reacties substantieel kunnen verschillen. Het starten van een behandeling bij volwassenen die Methylfenidaat HCL Develco Pharma nog niet eerder hebben gebruikt, vereist om die reden zorgvuldige dosistitratie. De dosistitratie moet gestart worden met de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen startdosering is 10 mg per dag en kan zo nodig wekelijks worden verhoogd met stappen van 10 mg in de dagelijkse dosering, afhankelijk van de waargenomen verdraagbaarheid en mate van werkzaamheid. De totale dagelijkse dosering moet in twee verdeelde doses worden gegeven, 's ochtends en om 12 uur 's middags.

Het doel van de individuele titratie is het vinden van de laagste dagelijkse dosis waarmee bevredigende controle van de symptomen kan worden bereikt.

Vergeleken met kinderen en adolescenten hebben volwassen patiënten mogelijk een hogere dagelijkse dosering nodig, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.

De maximale dagelijkse dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt en mag de 1 mg/kg lichaamsgewicht niet overschrijden. Ongeacht het lichaamsgewicht mag een maximale dosering van 80 mg methylfenidaathydrochloride niet worden overschreden, omdat er beperkte ervaring met dagelijkse doseringen van meer dan 80 mg beschikbaar is uit klinisch onderzoek.

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken. 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 bij gebruik bij kinderen en adolescenten met ADHD. De arts die kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet op regelmatige basis de bruikbaarheid van het geneesmiddel voor de individuele patiënt op lange termijn opnieuw evalueren door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel, om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met methylfenidaat minimaal eenmaal per jaar te stoppen om daarmee de toestand van de patiënt te beoordelen (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

#### Dosisreductie en beëindigen van de behandeling

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

#### *Ouderen*

Methylfenidaat mag niet door ouderen worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten ouder dan 60 jaar.

#### *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.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen studies met Methylenfenidaat HCL Develco Pharma uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen studies met Methylenfenidaat HCL Develco Pharma uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

#### Wijze van toediening

Methylenfenidaat HCL Develco Pharma is bedoeld voor oraal gebruik.

Methylenfenidaat HCL Develco Pharma moet tijdens of na een maaltijd worden ingenomen om voor een voldoende langdurige werking te zorgen en om hoge plasmapijken te voorkomen.

Methylenfenidaathydrochloride wordt veel sneller uit Methylenfenidaat HCL Develco Pharma geabsorbeerd als het geneesmiddel op een lege maag wordt ingenomen. In dit geval wordt de afgifte mogelijk onvoldoende lang aangehouden. Om die reden mag Methylenfenidaat HCL Develco Pharma niet zonder voedsel worden toegediend.

#### *Kinderen*

Methylenfenidaat HCL Develco Pharma moet 's morgens **tijdens of na het ontbijt** worden ingenomen.

#### *Volwassenen*

Methylenfenidaat HCL Develco Pharma moet 's morgens en tussen de middag **tijdens of na de maaltijd** worden ingenomen.

De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met behulp van vloeistof. Als alternatief kan men de capsule openen, de inhoud op een kleine hoeveelheid (eetlepel) appelmoes of yoghurt strooien en deze direct toedienen en niet tot later bewaren. Na het innemen van het geneesmiddel met appelmoes moet wat vloeistof, zoals water, worden gedronken. De capsules en de inhoud ervan mogen niet worden fijngemaakt of 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 monoamine-oxidase (MAO) remmers of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico van een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyroïdie of thyrotoxicose
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose van 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 pectoris, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanaloopathieën (stoornissen veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen)
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte
- Een voorgeschiedenis van uitgesproken anaciditeit van de maag met een pH-waarde boven 5,5, bij behandeling met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers of maagzuurremmers

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

Behandeling met Methylfenidaat HCL Develco Pharma is niet bij alle patiënten met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van de patiënt. Wanneer de behandeling van kinderen overwogen wordt, moet de beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind gerelateerd zijn aan de leeftijd van het kind (6-18 jaar).

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken. Patiënten die langdurig worden behandeld (d.w.z. langer dan 12 maanden) moeten in overeenstemming met de richtlijnen in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei (kinderen), gewicht, eetlust, ontwikkeling van *de novo* of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen. De psychische stoornissen waarop moet worden gecontroleerd worden hieronder beschreven, en bestaan onder meer uit (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanvoorstellingen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, in zichzelf gekeerd zijn en overmatige dwangmatige herhaling.

De arts die kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet op regelmatige basis de bruikbaarheid van het geneesmiddel voor de individuele patiënt op lange termijn opnieuw evalueren door middel van een proefperiode zonder geneesmiddel, om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen. Het verdient aanbeveling om de behandeling met methylfenidaat minimaal eenmaal per jaar te stoppen om daarmee de toestand van de patiënt te beoordelen (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

#### Gebruik door ouderen

Methylfenidaat HCL Develco Pharma mag niet door ouderen worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van methylfenidaat zijn niet vastgesteld bij patiënten ouder dan 60 jaar.

#### Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat HCL Develco Pharma mag niet worden gebruikt bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van methylfenidaat zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

#### Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling cardiaal of onverklaard overlijden of levensbedreigende aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitations, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met methylfenidaat moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie door een specialist ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat in vergelijking met de groep die een placebo ontving, een groter deel van de proefpersonen in de groep met methylfenidaat een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. Verhoogde diastolische en systolische bloeddrukwaarden werden ook waargenomen in klinische onderzoeksgegevens van volwassen ADHD-patiënten. De klinische consequenties op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend. Gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen, kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden gecontroleerd. De bloeddruk en de hartslag moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.

Het gebruik van methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, tenzij hierover cardiaal advies is verkregen van een specialist (zie rubriek 4.3).

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

In relatie tot het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij kinderen, waarvan sommige structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij patiënten waarvan bekend is dat zij structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen hebben, waardoor zij in verhoogde mate gevoelig kunnen 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 en plotseling overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

#### Cerebrovasculaire stoornissen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Patiënten met extra risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) moeten nadat behandeling met methylfenidaat is gestart, bij elk bezoek op neurologische tekenen en symptomen worden gecontroleerd.

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

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

#### 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. 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 de risico's voor de patiënt.



Ontwikkeling of verslechtering van 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/auditiële hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door methylfenidaat bij de gebruikelijke doses (zie rubriek 4.8) worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Beëindigen van de behandeling kan de aangewezen weg zijn.

#### Agressief of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die worden behandeld met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden bewaakt op het ontstaan van of op de verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen, ermee rekening houdend dat een geleidelijke verhoging of verlaging van de dosis aangewezen kan zijn. Onderbreking van de behandeling kan worden overwogen.

#### Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale ideatie of 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 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 (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van patiënten op tics of het syndroom van Gilles de la Tourette 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 bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. 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 suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. Een zorgvuldige voortdurende controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie ‘Psychische stoornissen’ hierboven 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 en gewicht

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen zijn 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.

Kinderen: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd, waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten waarbij de lengte of het gewicht niet toeneemt zoals verwacht, kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken.

#### 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 met een bekende drugs- of alcoholverslaving.

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

Bij de beslissing over de behandeling van ADHD moet rekening worden gehouden met de leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren voor een 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.

#### Keuze van de methylfenidaatformulering

De keuze van de formulering van een methylfenidaat-bevattend geneesmiddel moet door de behandelend specialist per patiënt worden gemaakt en is afhankelijk van de beoogde duur van het effect. Bij volwassenen mag uitsluitend de formulering met gereguleerde afgifte worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden als langwerkende formuleringen van methylfenidaat door elkaar worden gebruikt vanwege de verschillen tussen deze formuleringen wat betreft doseringsfrequentie, toediening met voedsel en bereikte plasmaconcentratie van het geneesmiddel.

#### Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring opgedaan 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 beëindiging van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

#### Geneesmiddelscreening

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

### **4.5 Interactie 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. Aan de andere kant remmen de d- en l-enantiomeren van methylfenidaat 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 paragrafen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden of zijn 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. In geval van bijzonder hoge alcoholconcentraties kan het kinetische profiel veranderen in de richting van een patroon met een meer onmiddellijke afgifte. 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)*

Ernstige bijwerkingen, waaronder plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en clonidine. De veiligheid op lange termijn van het gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

#### *Gebruik met dopaminergica*

Bij toediening van methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van dopaminerge geneesmiddelen, inclusief antipsychotica.

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

#### *Gebruik met andere geneesmiddelen*

Methylfenidaat mag niet samen met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers of maagzuurremmers worden gebruikt, aangezien dit tot een snellere afgifte van de totale hoeveelheid van de werkzame stof kan leiden.

### **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 onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit alleen 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. In onderzoek bij dieren zijn geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

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

Methylfenidaat verbetert de aandacht. Methylfenidaat kan echter duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie, wazig zien, hallucinaties en andere bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).

Methylfenidaat HCL Develco Pharma kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moeten het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen ze 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 met gereguleerde afgifte en die zijn gemeld bij andere formuleringen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van methylfenidaat met gereguleerde afgifte en de andere methylfenidaatformuleringen van elkaar verschilden, werd de hoogste frequentie van beide databases gebruikt. De tabel is gebaseerd op gegevens voor kinderen, adolescenten en volwassenen.

#### Schatting van frequentie:

|             |                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| Zeer vaak   | (≥1/10)                                               |
| Vaak        | (≥1/100 tot <1/10)                                    |
| Soms        | (≥1/1.000 tot <1/100)                                 |
| Zelden      | (≥1/10.000 tot <1/1.000)                              |
| Zeer zelden | (<1/10.000)                                           |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

|                                                |                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>   |                                                                                                                                                                                                       |
| Vaak                                           | Nasofaryngitis                                                                                                                                                                                        |
| Soms                                           | Gastro-enteritis                                                                                                                                                                                      |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>      |                                                                                                                                                                                                       |
| Zeer zelden                                    | Leukopenie, trombocytopenie, anemie, trombocytopenische purpura                                                                                                                                       |
| Niet bekend                                    | Pancytopenie                                                                                                                                                                                          |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>               |                                                                                                                                                                                                       |
| Soms                                           | Overgevoeligheidsreacties zoals angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen*</i> |                                                                                                                                                                                                       |
| Zeer vaak                                      | Verminderde eetlust**                                                                                                                                                                                 |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaak                                                            | Anorexia, matig ernstige afname van de gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Psychische stoornissen*</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zeer vaak<br>Vaak                                               | Slapeloosheid, nervositeit<br>Affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, rusteloosheid**, slaapstoornis**, verminderd libido***, bruxisme***, paniekaanval***, stress***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Soms                                                            | Hypervigilantie, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suïcidale ideatie, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, huilerigheid, psychotische stoornissen*, tics* of verergering van reeds bestaande tics of van het syndroom van Gilles de la Tourette*, spanning***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zelden<br>Zeer zelden<br><br>Niet bekend                        | Manie*, desoriëntatie, libidostoornis<br>Zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard*, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie<br>Waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logorroë. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij formuleringen met onmiddellijke afgifte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zeer vaak<br>Vaak<br><br>Soms<br>Zeer zelden<br><br>Niet bekend | Hoofdpijn<br>Tremor**, duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (sommolentie)<br>Sedatie, acathisie***<br>Convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek, maligne neurolepticasyndroom (MNS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk)<br>Cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrale artritis, cerebrale occlusie en cerebrovasculaire accidenten), grand mal convulsies*, migraine, paresthesie <sup>§</sup> , afasie <sup>§</sup> , stotteren |
| <i>Oogaandoeningen</i>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Soms<br>Zelden<br><br>Niet bekend                               | Diplopie, wazig zien<br>Problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis<br>Droge ogen <sup>§</sup> , oculaire hypertensie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Niet bekend                                                     | Tinnitus <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Hartaandoeningen*</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Vaak                                                            | Aritmie, tachycardie**, hartkloppingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soms<br>Zelden<br>Zeer zelden<br>Niet bekend                     | Pijn op de borst<br>Angina pectoris<br>Hartstilstand, myocardinfarct<br>Supraventriculaire tachycardie, bradycardie,<br>ventriculaire extrasystolen, extrasystolen,<br>hartklachten <sup>s</sup>                                                                                                         |
| <i>Bloedvataandoeningen*</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vaak<br>Zeer zelden<br><br>Niet bekend                           | Hypertensie, koude extremiteiten**<br>Cerebrale artritis en/of occlusie, Raynaud-<br>fenomeen<br>Opvliegers <sup>s</sup> , blozen <sup>s</sup>                                                                                                                                                           |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vaak<br>Soms<br>Niet bekend                                      | Hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu**<br><br>Orofaryngeale pijn <sup>s</sup> , epistaxis <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                               |
| <i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zeer vaak<br>Vaak<br><br><br><br>Soms<br>Niet bekend             | Misselijkheid**, droge mond**<br>Buikpijn, diarree, maagklachten, braken,<br>dyspepsie***, kiespijn*** (deze effecten<br>treden over het algemeen op bij het begin van<br>de behandeling en kunnen mogelijk worden<br>verlicht door gelijktijdige voedselinname)<br>Obstipatie<br>Kokhalzen <sup>s</sup> |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Soms<br>Zeer zelden                                              | Hogere leverenzymwaarden<br>Afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch<br>coma                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vaak<br><br>Soms<br><br>Zelden<br>Zeer zelden                    | Alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria,<br>hyperhidrose**<br>Angioneurotisch oedeem, bulleuze<br>aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen<br>Maculaire huiduitslag, erytheem<br>Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis,<br>erythema fixatum                                                     |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vaak<br>Soms<br>Zeer zelden<br>Niet bekend                       | Artralgie<br>Myalgie, spiertrekkingen, spierspanning***<br>Spierkrampen<br>Trismus***                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Soms<br>Niet bekend                                              | Hematurie<br>Incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zelden<br>Niet bekend                                            | Gynaecomastie<br>Erectiele disfunctie, priapisme, toegenomen<br>erecties en aanhoudende erecties, borstpijn <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                 |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Vaak<br><br><br><br><br>Zeer zelden                              | Pyrexie, groeiachterstand bij langdurig<br>gebruik door kinderen*, gevoel van innerlijke<br>rusteloosheid***, vermoeidheid**, dorst***<br><br>Plotseling cardiaal overlijden*                                                                                                                            |

|                               |                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niet bekend                   | Hyperpyrexie, concentratiestoornissen <sup>§</sup> , griepachtige ziekte <sup>§</sup> , asthenie <sup>§</sup> , pijn op de borst                 |
| <i>Onderzoeken</i>            |                                                                                                                                                  |
| Vaak                          | Veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsafname*                                                   |
| Soms                          | Hartruis*, verhoogde leverenzymwaarden                                                                                                           |
| Zeer zelden                   | Verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytenwaarde, abnormaal aantal witte bloedcellen |
| Niet bekend                   | Verhoogde waarde van schildklierstimulerend hormoon in bloed <sup>§</sup>                                                                        |
| <i>Sociale omstandigheden</i> |                                                                                                                                                  |
| Niet bekend                   | Stress met partner <sup>§</sup> , stress in het gezin <sup>§</sup>                                                                               |

\* Zie rubriek 4.4.

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

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

<sup>§</sup> Frequentie afgeleid uit klinische studies bij volwassenen, maar mogelijk ook relevant voor kinderen en adolescenten

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

### Verschuiven 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 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 verleend worden 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 methylfenidaathydrochloride is niet vastgesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, psychostimulantia gebruikt bij ADHD en noötropica; centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06BA04

#### Werkingsmechanisme

Methylfenidaat, de werkzame stof van Methylfenidaat HCL Develco Pharma, heeft een licht stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel met meer uitgesproken effecten op geestelijke dan op motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme bij de mens is niet volledig duidelijk, maar er wordt gedacht dat de effecten het gevolg zijn van stimulering van de cortex en mogelijk van stimulering van het reticulair activerend systeem.

De wijze waarop Methylfenidaat HCL Develco Pharma effecten uitoefent op de geestelijke gesteldheid en het gedrag bij patiënten is niet goed vastgesteld. Evenmin is er sprake van sluitend bewijs hoe deze effecten samenhangen met de toestand van het centrale zenuwstelsel. Er wordt gedacht dat methylfenidaat de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron blokkeert en de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte vergroot. Methylfenidaat HCL Develco Pharma is een racemisch mengsel van de d- en l-threo-enantiomeren van methylfenidaat. Het d-enantiomeer is farmacologisch actiever dan het l-enantiomeer.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Na goedkeuring voor de behandeling van ADHD bij kinderen is methylfenidaat met gereguleerde afgifte onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten. In de EMMA-studie (1) werden 363 patiënten onderzocht gedurende een behandelingsperiode van 24 weken. In de QUMEA-studie (2) werden 162 patiënten gedurende in totaal 20 weken behandeld. Na de 8 weken durende dubbelblinde fase werden alle patiënten in de open fase nog 12 weken behandeld met methylfenidaat met gereguleerde afgifte. De belangrijkste doelparameter in beide studies was verlaging van de WRI-score (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). Het meetmoment was week 24 (studie 1) of week 8 (studie 2).

De dagelijkse dosis werd individueel getitreerd in wekelijkse stappen, beginnend met 10 mg per dag afhankelijk van de werkzaamheid en verdraagbaarheid (studie 1) of beginnend met een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht (studie 2). Een dosis van 60 mg per dag (studie 1) of 1 mg/kg lichaamsgewicht (studie 2) mocht niet worden overschreden. In de eerste studie was de gemiddelde dosis methylfenidaat op het eindpunt lager, 0,55 mg/kg lichaamsgewicht (toegediende dagelijkse dosis minimaal 10 mg, maximaal 60 mg) vergeleken met de tweede studie, gemiddeld 0,9 mg/kg lichaamsgewicht (toegediende dagelijkse dosis minimaal 20 mg, maximaal 120 mg). Een groter effect voor de gehele studiepopulatie werd berekend bij toediening van een hogere gemiddelde dosis (0,9 mg/kg lichaamsgewicht), zoals het geval was in de QUMEA-studie. De klinische studies leverden slechts beperkte ervaring op met dagelijkse doses van meer dan 80 mg, aangezien slechts 2 patiënten werden behandeld met 120 mg/dag.

#### Effecten van dosis/geslacht

De resultaten van de eerste studie (EMMA) laten zien dat geslachtsspecifieke verschillen in de respons op methylfenidaat en de mogelijkheid dat vrouwen baat kunnen hebben bij lagere doseringen niet kunnen worden uitgesloten. Deze studie toonde alleen werkzaamheid bij mannen aan in het hoogste dosisbereik met methylfenidaat >0,7 mg/kg lichaamsgewicht. Bij vrouwen werd echter zelfs werkzaamheid aangetoond in het lage (<0,3 mg/kg lichaamsgewicht) en middelhoge dosisbereik (0,3-0,7 mg/kg lichaamsgewicht). Wat betreft de vermindering van symptomen vertoonden vrouwen

in de hoge dosisgroep geen significant effect en wat betreft het responspercentage was de werkzaamheid vergelijkbaar met die in lagere dosissen.

In de tweede studie (QUMEA) konden deze geslachtsspecifieke effecten niet betrouwbaar worden bevestigd. Dit kwam doordat het lage dosisbereik niet werd toegediend en slechts enkele patiënten in het middelhoge dosisbereik werden behandeld. In de groep met hoge dosering was het responspercentage bij vrouwen significant hoger bij de vergelijking tussen verum en placebo. Voor mannen werd een niet-significant resultaat verkregen. Wat betreft de belangrijkste doelparameter (WRI-verlaging in week 8) werd bij zowel mannen als vrouwen een significante scoreverlaging in vergelijking met placebo verkregen.

De volgende gegevens werden verkregen voor de studiepopulatie als geheel:

Wat betreft de verlaging van de totale WRI-score in de EMMA-studie was de verandering van baseline tot week 24 -18,88 bij verum vergeleken met -13,99 bij placebo, wat een effectgrootte gaf van 0,39, 95%-BI (0,18-0,63 voor effectgrootte),  $p = 0,002$ . (ANOVA met behulp van LOCF voor ontbrekende waarden). In de QUMEA-studie was de verandering van baseline tot week 8 -13,2 bij verum vergeleken met -6,2 bij placebo, wat een effectgrootte gaf van 0,54, 95%-BI (0,22-0,85 voor effectgrootte),  $p = 0,0001$ . (ANOVA met behulp van LOCF voor ontbrekende waarden).

Het herberekende responderpercentage werd als volgt bepaald: Responder: patiënten met een verlaging van de WRAADD-score van 30% of meer en zonder stopzetting van studiedeelname, Non-responder: patiënten met een geringere verlaging van de WRAADD-score of vroegtijdige stopzetting van de studiedeelname om welke reden dan ook, resulterend in ontbrekende waarden in week 24 of 8). In de EMMA-studie was het herberekende responderpercentage 128 (53%) in de verumgroep versus 44 (37%) in de placebogroep (week 24, Fishers exacte toets, tweezijdig, 0,0051). Het herberekende responderpercentage in de QUMEA-studie in week 8 was 41 (49%) versus 14 (18%) (verum versus placebo, Fishers exacte toets, tweezijdig,  $p < 0,0001$ ).

Methylfenidaat met gereguleerde afgifte werd ook onderzocht in een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie (Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study – COMPAS-studie) bij 433 volwassen patiënten.

De deelnemers kregen ofwel cognitieve gedragstherapie in groepsverband ofwel individuele klinische behandeling met een aanbod voor begeleiding in individuele sessies naast dagelijkse doses placebo of methylfenidaat met gereguleerde afgifte. De behandeling duurde 52 weken.

De primaire uitkomst van de studie was vermindering van ADHD-symptomen, beoordeeld aan de hand van een afname van de CAARS-O: L-score vanaf baseline tot het einde van de eerste 12 weken van de behandeling.

De combinatie van groepstherapie of klinische behandeling met methylfenidaat met gereguleerde afgifte bleek superieur aan dezelfde combinatie met placebo wat betreft een verbetering van de ADHD-symptomen. De symptomen van ADHD verbeterden aanzienlijk tijdens de behandeling met methylfenidaat met gereguleerde afgifte ( $n = 210$ ; aangepaste gemiddelde ADHD-indexscore 16,2;  $ES = -0,81$ ), vergeleken met placebo ( $n = 209$ ; aangepaste gemiddelde ADHD-indexscore 17,9;  $ES = -0,50$ ). Het verschil was statistisch significant (verschil in ADHD-indexscorewaarden van methylfenidaat met gereguleerde afgifte versus placebo -1,7; 97,5%-BI, -3,0 versus -0,4; 95%-BI, -2,8 versus -0,6;  $p = 0,003$ ).

De gemiddelde dagelijkse dosis (SD) bij de 179 patiënten die werden behandeld met methylfenidaat met gereguleerde afgifte was 48,8 (20,2) mg.

De COMPAS-studie toonde aan dat bij volwassenen psychologische interventies onder gecontroleerde omstandigheden een superieur behandelresultaat (over een periode van 52 weken) opleverden bij combinatie met methylfenidaat met gereguleerde afgifte, in vergelijking met combinatie met placebo.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Het plasmaprofiel van Methylfenidaat HCL Develco Pharma laat zien dat er twee fasen van afgifte van de werkzame stof zijn. In het begin is er een scherp oplopende curve, ongeveer net zoals bij een

tablet methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte. Ongeveer drie uur later is er sprake van een tweede stijging, gevolgd door een geleidelijke daling.

Bij inname door volwassenen na het ontbijt, lost het gedeelte van de harde capsule met onmiddellijke afgifte snel op, wat resulteert in een eerste piek in de plasmaconcentratie. Na passage door de maag en dunne darm komt methylfenidaathydrochloride vrij uit het gedeelte van de harde capsule met geregleerde afgifte. Dit resulteert in een 3-4 uur lang plateau, gedurende welke periode de concentratie niet onder 75% van de maximum plasmaconcentratie komt. De hoeveelheid methylfenidaathydrochloride die wordt geabsorbeerd bij eenmaal daagse toediening is vergelijkbaar met de geabsorbeerde hoeveelheid bij tweemaal daagse toediening van conventionele formuleringen met onmiddellijke afgifte.

Methylfenidaat HCL Develco Pharma combineert de voordelen van een snelle werking met de opbouw van een langer aanhoudend plateau.

De volgende farmacokinetische parameters zijn gemeten na inname van een eenmalige dagelijkse dosis van 20 mg methylfenidaat met geregleerde afgifte na het ontbijt:

$c_{\max} = 6,4 \text{ ng/ml}$ ,  $t_{\max} = 2,75 \text{ uur}$ ,  $AUC_{\text{inf}} = 48,9 \text{ ng.uur.ml}^{-1}$  en  $t_{1/2} = 3,2 \text{ uur}$ .

Het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) en de piekplasmaconcentratie zijn proportioneel met de gegeven dosis.

#### Effecten van voedsel

Inname met vetrijk voedsel vertraagt de absorptie ( $t_{\max}$ ) met ongeveer 1,5 uur. Er is geen verschil in de biologische beschikbaarheid van methylfenidaat met geregleerde afgifte bij inname met een gewoon ontbijt of een calorierijk ontbijt. De plasmacurves laten een vergelijkbare snelheid en duur van de absorptie zien.

Methylfenidaat HCL Develco Pharma dient tijdens of na het ontbijt te worden ingenomen. Het voedsel zorgt voor een significante en relevante vertraging. Dit is de reden waarom de dosis met voedsel dient te worden ingenomen. Een aanbeveling met betrekking tot het soort voedsel is niet nodig. Toediening zonder voedsel kan het risico inhouden dat de hele dosis in korte tijd wordt afgegeven ('dose dumping').

#### Toedienen van de losse capsule-inhoud

Bij toediening door inname van voedsel waarover de inhoud van de capsule met Methylfenidaat HCL Develco Pharma is uitgestrooid, zijn de  $c_{\max}$ ,  $t_{\max}$  en AUC vergelijkbaar (bio-equivalent) met toediening door inname van de intacte capsule. Methylfenidaat HCL Develco Pharma kan daarom worden ingenomen als intacte capsule of de capsule kan worden geopend en de inhoud ervan op appelmoes of ander zacht voedsel worden gestrooid en onmiddellijk zonder kauwen worden ingeslikt.

#### *Systemische beschikbaarheid*

Door extensief first-pass metabolisme is de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11-51%) van 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 verdelingsvolume na een eenmalige intraveneuze dosis is  $2,2 \text{ l/kg}$  ( $2,65 \pm 1,1 \text{ l/kg}$  voor d-methylfenidaat en  $1,80 \pm 0,91 \text{ l/kg}$  voor l-methylfenidaat).

#### Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van circa 2 uur. De gemiddelde klaring na een enkele intraveneuze dosis is  $0,565 \text{ l/uur/kg}$  ( $0,40 \pm 0,12 \text{ l/uur/kg}$  voor d-methylfenidaat en  $0,73 \pm 0,28 \text{ l/uur/kg}$  voor l-methylfenidaat). Na orale toediening wordt 78-97% van

de toegediende dosis binnen 48-96 uur als metaboliëten uitgescheiden via de urine en 1-3% in de feces. Alleen kleine hoeveelheden (<1%) van onveranderd methylfenidaat worden aangetroffen in de urine. Een groot deel van een intraveneuze dosis (89%) wordt binnen 16 uur met de urine uitgescheiden als ritalinezuur, waarschijnlijk onafhankelijk van de pH.

De renale eliminatie van ritalinezuur kan afnemen in het geval van een verminderde nierfunctie.

Het grootste gedeelte van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als 2-fenyl-2-piperidine-azijnzuur (PPAA; 60-86%).

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

##### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van methylfenidaat met geregleerde afgifte bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht.

Er zijn blijkbaar geen verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen kinderen met hyperkinetische stoornissen/ADHD en gezonde volwassen proefpersonen.

##### *Ouderen*

De farmacokinetiek van methylfenidaat met geregleerde afgifte bij patiënten van 65 jaar en ouder is niet onderzocht.

##### *Nierinsufficiëntie*

Eliminatiegegevens van patiënten met een normale nierfunctie duiden erop dat de renale excretie van onveranderd methylfenidaat nauwelijks verminderd zal zijn bij een verminderde nierfunctie. De renale excretie van PPAA kan echter verminderd zijn.

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

#### Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen werd alleen bij mannelijke muizen 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 (d.w.z. overlijden van alle jongen) en maternale toxiciteit werd bij maternaal toxische doses bij ratten opgemerkt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Inhoud van de capsule*

Cellulose, microkristallijn

Hypromellose

Talk

Hypromellose-acetaat-succinaat

Hydroxypropylcellulose

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

#### *Omhuulsel van de capsule*

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172) (aanvullend in Methyfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)  
IJzeroxide rood (E172) (aanvullend in Methyfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte)

#### *Drukinkt*

Methyfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg en 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Schellakglazuur (E904)  
IJzeroxide zwart (E172)  
Propyleenglycol (E1520)  
Kaliumhydroxide (E525)

Methyfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Schellakglazuur (E904)  
Titaniumdioxide (E171)  
Propyleenglycol (E1520)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

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

Capsules met gereguleerde afgifte, hard, in geperforeerde aluminium/PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen met eenheidsdosering.

#### Verpakkingsgrootten

Methyfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 100 × 1 harde capsules met gereguleerde afgifte

Methyfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
30 × 1, 50 × 1, 100 × 1 harde capsules met gereguleerde afgifte

Methyfenidaat HCL Develco Pharma 50 mg, 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
30 × 1, 40 × 1 harde capsules met gereguleerde afgifte

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**

DEVELCO Pharma GmbH

Grienmatt 27  
79650 Schopfheim  
Duitsland  
+ 49 7622 667 699 0  
info@develco.ch

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

RVG 131324 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 5 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131328 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 10 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131329 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131330 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 30 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131331 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 40 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131332 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 50 mg harde capsules met gereguleerde afgifte  
RVG 131333 Methylenfenidaat HCL Develco Pharma 60 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2025

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