

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Focader 5 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Focader 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Focader 5 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 5 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 4,35 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 64 mg - 73 mg sucrose per harde capsules met gereguleerde afgifte.

Focader 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 10 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 8,65 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 127 mg - 145 mg sucrose per harde capsules met gereguleerde afgifte.

Focader 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 20 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 17,3 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 115 mg - 131 mg sucrose per harde capsule met gereguleerde afgifte.

Focader 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 30 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 25,95 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 70 mg - 80 mg sucrose per harde capsule met gereguleerde afgifte.

Focader 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 40 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 34,60 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 93 mg - 106 mg sucrose per harde capsule met gereguleerde afgifte.

Focader 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 50 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 43,25 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 116 mg - 133 mg sucrose per harde capsule met gereguleerde afgifte.

Focader 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte, bevat 60 mg methylfenidaat hydrochloride, overeenkomend met 51,90 mg methylfenidaat.

Hulpstof met bekend effect: 139 mg - 159 mg sucrose per harde capsule met gereguleerde afgifte.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte

Focader 5 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Witte ondoorzichtige capsule romp / witte ondoorzichtige capsule kap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Witte ondoorzichtige capsule romp / lichtpaarse ondoorzichtige capsule kap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Lichtpaarse ondoorzichtige capsule romp / lichtpaarse ondoorzichtige capsule kap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Lichtgrijze ondoorzichtige capsule romp / donkerpaarse ondoorzichtige capsule kap (15,9 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Grijze ondoorzichtige capsule romp / donkerpaarse ondoorzichtige capsule kap (18,0 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Paarse ondoorzichtige capsule romp / donkerpaarse ondoorzichtige capsule kap (18,0 mm) met witte en blauwe korreltjes

Focader 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte:

Donkerpaarse ondoorzichtige capsule romp / donkerpaarse ondoorzichtige capsule kap (19,4 mm) met witte en blauwe korreltjes

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

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

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

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij kinderen

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de criteria van de huidige 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 noodzakelijk van medische en gespecialiseerde psychologische, opvoedkundige en sociale bronnen.

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen, in combinatie met farmacotherapie, en de behandeling is gericht op het stabiliseren van

kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis met een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen verstoord is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

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

Het volgen van het juiste onderwijs is van essentieel belang, en psychosociale interventie is noodzakelijk. Daar waar alleen orthopedagogische maatregelen onvoldoende zijn gebleken, moet de beslissing om een stimulant voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Volgens de licentie-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 ziektegeschiedenis 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 onvoldoende concentratie. Symptomen zoals hyperactiviteit verminderen over het algemeen bij het ouder worden mogelijk door aanpassing, neuro-ontwikkeling en zelfmedicatie. Symptomen van concentratievermindering zijn duidelijker aanwezig en hebben een grotere invloed op volwassenen met ADHD. De diagnosestelling bij volwassenen moet een gestructureerd patiënteninterview omvatten om de huidige symptomen te bepalen. De eerdere aanwezigheid van ADHD in de kindertijd is vereist en moet retrospectief worden bepaald (door het patiëntendossier of indien dat niet beschikbaar is, door gepaste en gestructureerde instrumenten/interviews). Medewerking van derden is gewenst en de behandeling met Focader mag niet gestart worden als de verificatie van ADHD in de kindertijd onzeker is. De diagnose mag niet uitsluitend worden gesteld op aanwezigheid van een of meer symptomen. Het besluit om een stimulerend middel te gebruiken bij volwassenen moet zijn gebaseerd op een bijzonder grondige evaluatie en de diagnose moet matige of ernstige functionele stoornissen in ten minste twee settings omvatten (bijvoorbeeld het sociale, academische en/of beroepsfunctioneren), waardoor diverse aspecten van het leven van de persoon worden beïnvloed.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden geïnitieerd door en onder toezicht staan van een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van ADHD zoals een kinderarts gespecialiseerd in ADHD, een kinder- en jeugdpsychiater, of een psychiater.

Screening voorafgaand aan de behandeling

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

Doorlopende bewaking

De groei (kinderen), het gewicht, de psychische gesteldheid en de cardiovasculaire status moeten continu worden bewaakt (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.
- De lengte (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:

- Een doseringsregime met de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden. Het effect treedt binnen een uur na inname op als de dosis hoog genoeg is.
- Kinderen mogen Focader niet te laat in de ochtend innemen aangezien het slaapstoornissen 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.

Pediatrische patiënten

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk.

Dit wordt gewoonlijk bereikt met directe afgifte formulering in verdeelde doses. De aanbevolen startdosering is 5 mg één- of tweemaal per dag (bv. bij ontbijt en lunch). Vervolgens kan de dag-dosering zonodig met intervallen van een week worden verhoogd met 5 – 10 mg, afhankelijk van de waargenomen verdraagzaamheid en de mate van werkzaamheid.

Indien de behandelend arts van mening is dat gestart kan worden met een tweemaal daagse dosering, maar dat deze tweemaal daagse toediening niet praktisch is, kan vanaf het begin van de behandeling éénmaal daags Focader 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride directe afgifte.

Focader bestaat uit een deel met directe afgifte (50% van de dosis) en een deel met gereguleerde afgifte (50% van de dosis). Focader 10 mg geeft dus 5 mg methylfenidaat hydrochloride direct vrij en 5 mg over langere periode. Het gedeelte van iedere dosis dat verlengd wordt afgegeven is zo gekozen dat het effect 's middags aanhoudt, zonder dat daar een extra dosis voor hoeft te worden ingenomen. Het levert therapeutische plasmaspiegels voor een periode van ca 8 uur, wat overeenkomt met een schooldag en niet een hele dag (zie rubriek 5.2). Focader 20 mg, bijvoorbeeld, kan daarom in de plaats komen van 10 mg bij het ontbijt plus 10 mg bij de lunch van directe afgifte methylfenidaat hydrochloride.

Patiënten die al ingesteld zijn op directe afgifte methylfenidaat hydrochloride, kunnen overstappen naar Focader met een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering.

Als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen terugkomen. Een kleine dosis (**5 mg**) van directe afgifte methylfenidaat hydrochloride laat op de dag kan dit probleem verhelpen. In dat geval kan voldoende controle van de symptomen worden bereikt met een tweemaal dagelijks doseringsregime van directe afgifte methylfenidaat.

De voor- en nadelen van een kleine dosis van directe afgifte methylfenidaat 's avonds dienen afgewogen te worden tegen problemen met gaan slapen.

Behandeling met Focader dient afgebroken te worden in het geval dat een additionele late dosis van directe afgifte methylfenidaat nodig is, tenzij dezelfde extra dosis eveneens nodig was voor een doseringsregime van een conventionele behandeling met een formulering met directe afgifte van dezelfde ontbijt-/lunchdoseringen.

Een doseringsregime met de laagst mogelijke totale dagelijkse dosering waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden.

De maximale dagelijkse dosering methylfenidaat hydrochloride 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 Focader, kunnen de behandeling met Focader als volwassene voortzetten, aanvankelijk op dezelfde dagelijkse dosis (mg/dag). Regelmatig moet beoordeeld worden of er al dan niet een dosisaanpassing noodzakelijk of mogelijk is op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid.

Volwassenen die voor het eerst met Focader beginnen

Voor elke behandeling met methylfenidaat is individuele dosistitratie noodzakelijk voor werkzaamheid en verdraagbaarheid, omdat de individuele reacties substantieel kunnen verschillen. Het starten van een behandeling bij volwassenen die Focader nog nooit 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 indien nodig worden verhoogd in wekelijkse stappen van 10 mg in de dagelijkse dosering, afhankelijk van 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 symptoomcontrole kan worden bereikt.

Vergeleken met kinderen en adolescenten hebben volwassen patiënten mogelijk een hogere dagelijkse dosering nodig, op basis 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 methylfenidaat hydrochloride niet worden overschreden omdat er uit klinisch onderzoek beperkte ervaring is met dagelijkse doseringen van meer dan 80 mg.

Gebruik op lange termijn (langer dan 12 maanden)

De veiligheid en werkzaamheid van langdurige gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat kan gewoonlijk tijdens of na de puberteit worden gestopt als het middel wordt gebruikt bij kinderen met ADHD. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer dan 12 maanden) moet de geschiktheid 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 om de behandeling met methylfenidaat minimaal eens per jaar te onderbreken om de toestand van de patiënt te beoordelen (bij kinderen bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

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

Ouderen

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

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Leverfunctiestoornis

Focader is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

Nierfunctiestoornis

Focader is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Focader moet worden ingenomen **tijdens of na een maaltijd** om voldoende verlengde werking te bewerkstelligen en om hoge plasmapijken te voorkomen. Methylfenidaat hydrochloride wordt veel sneller uit Focader geabsorbeerd als het geneesmiddel op een lege maag wordt ingenomen. In dit geval kan de verlengde afgifte mogelijk onvoldoende worden aangehouden. Om die reden mag Focader niet zonder voedsel worden toegediend.

Kinderen

Focader moet 's morgens **tijdens of na het ontbijt** worden ingenomen.

Volwassenen

Focader moet 's morgens en tussen de middag **tijdens of na de maaltijd** worden ingenomen.

De capsules dienen in 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 direct toedienen en niet tot later bewaren. Na het toedienen van het geneesmiddel met een lepel appelmoes moet wat vloeistof worden gedronken. De capsules en de inhoud mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyroidie 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 met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële oclusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen).
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.
- Aciditeit van de maag met $\text{pH} > 5,5$ in de anamnese; tijdens behandeling met H_2 -receptorblokkerende stoffen, protonpompremmer of met antacida.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle patiënten met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de

chroniciteit van de symptomen van de patiënt. Als behandeling van kinderen wordt overwogen moeten de beoordelingen van de ernst en chroniciteit van de symptomen van het kind gerelateerd worden aan de leeftijd van het kind (6 - 18 jaar).

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden)

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

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

Gebruik door ouderen

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

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotselinge hartdood of onverklaarbaar overlijden of kwaadaardige 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 geschiedenis of ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitations, uitzonderlijke pijn op de borst, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met methylfenidaat moeten onmiddellijk een cardiale evaluatie ondergaan.

Uit analyse van de gegevens uit klinisch onderzoek met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten met ADHD bleek dat patiënten die methylfenidaat gebruikten, vaak een verhoging van meer dan 10 mmHg van de systolische en diastolische bloeddruk doormaakte ten opzichte van de uitgangssituatie. Er werden ook veranderingen van diastolische en systolische bloeddrukwaarden bemerkt in de gegevens van klinische onderzoeken bij volwassen ADHD-patiënten.

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 hartfrequentie. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

De cardiovasculaire status moet zorgvuldig worden bewaakt. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij

elke aanpassing van de dosis en en daarna minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd in een percentielgrafiek.

Het gebruik van methylfenidaat is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, tenzij 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 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 stimulan.

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. Voordat de behandeling met methylfenidaat wordt gestart, moet de patiënt worden beoordeeld op reeds bestaande psychiatrische stoornissen en moet een familiegeschiedenis hiervan worden vastgesteld (zie rubriek 4.2). In geval van psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt. Staken van de behandeling kan dan de aangewezen weg zijn.

Verergering van reeds bestaande psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van methylfenidaat de symptomen van de gedragsstoornis en de gedachtenstoornis verergeren.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Tijdens de behandeling optredende psychotische symptomen (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en waanvoorstellingen) of manie bij patiënten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door stimulantia bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt (zie rubriek 4.8). Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. Staken 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, rekening houdend dat opwaartse of neerwaartse titratie passend kan zijn. Onderbreking van de behandeling kan overwogen worden.

Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door een arts worden beoordeeld. Overwogen moet worden of sprake is van een verergering van een onderliggende psychische aandoening en of er een mogelijk causaal verband is met de behandeling met methylfenidaat. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en staken 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 gillesdelatourettesyndroom (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gillesdelatourettesyndroom 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. Voorafgaan aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben voor een bipolaire stoornis; een dergelijke screening moet onder meer een gedetailleerde psychische voorgeschiedenis inhouden, inclusief een familiegeschiedenis voor wat betreft suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. Een zorgvuldige controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie boven 'Psychische stoornissen' en rubriek 4.2). Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet de patiënt hierop worden gecontroleerd.

Groei

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen is een matig-ernstige 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: lengte, gewicht en eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten die niet groeien of niet aankomen in lengte of gewicht 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 bewaakt 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 en moet behandeling met andere middelen dan stimulantia worden overwogen.

Staken van de behandeling

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

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

Vermoeidheid

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

Keuze van methylfenidaatformulering

De keuze voor een methylfenidaat-bevattende formulering moet door de behandelend specialist per patiënt worden gemaakt en is afhankelijk van de beoogde duur van het effect. Bij volwassenen mag uitsluitend Focader worden gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als langwerkende formuleringen van methylfenidaat door elkaar worden gebruikt vanwege de verschillen tussen deze formuleringen in 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 nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie.

Hematologische effecten

De veiligheid van een langdurige behandeling met methylfenidaat is niet volledig bekend. In geval van leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere veranderingen, waaronder die veranderingen die een indicatie zijn voor ernstige nier- of leveraandoeningen, moet staken van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Hulpstof: sucrose

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

Hulpstof: natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interactie

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

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

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van cumarinebevattende 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 werkzame stoffen 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 andere werkzame stof dat ook de bloeddruk kan verhogen (zie ook de rubrieken over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is methylfenidaat gecontra-indiceerd bij patiënten die worden

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

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve werkzame stoffen, 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 directere 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 de 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, inclusief plotseling overlijden, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met clonidine. De veiligheid van gebruik van methylfenidaat in combinatie met clonidine of met andere centraal werkende alfa-2-agonisten is niet systematisch beoordeeld.

Gebruik met dopaminerge werkzame stoffen

Bij toediening van methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van dopaminerge werkzame stoffen, 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

Focader dient niet samen met H₂-receptorblokkerende stoffen, protonpompremmer of antacida te worden gebruikt, aangezien dit tot een snellere afgifte van de totale hoeveelheid methylfenidaat hydrochloride kan leiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens afkomstig van een cohortonderzoek met in totaal ongeveer 3.400 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren, duiden niet op een verhoogd risico op 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 niet-blootgestelde zwangerschappen.

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

Uit 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 geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid. In onderzoeken bij dieren werden geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid bemerkt.

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

Methylfenidaat verbetert de aandacht. Echter, methylfenidaat kan 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). Focader kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen zij mogelijk gevaarlijke activiteiten moeten 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 het referentieproduct Medikinet retard en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Medikinet retard en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt. De tabel is gebaseerd op gegevens voor kinderen, adolescenten en volwassenen.

Schatting van frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend).

Systeem orgaan klasse	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Nasofaryngitis	Gastro-enteritis			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					Leukopenie, trombocytopenie, anemie, trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem,			

			anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus*, huiduitslag en erupties*			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen*	Verminderde eetlust**	Anorexia, matige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Psychische stoornissen*	Slapeloosheid, nervositeit	Abnormaal gedrag, agressie*, affectabiliteit, agitatie*, anorexie, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, rusteloosheid*, slaapstoornis*, afname van libido***, paniek-aanval***, stress***, bruxisme***	Hypervigilantie, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, veranderde stemming, stemmingswisselingen, boosheid, suïcidale ideatie*, huilerigheid, psychotische stoornissen*, tics* of toename van reeds bestaande tics van het Gilles-de-la-Tourette-syndroom*, spanning***	Manie*, desoriëntatie, libidostoornis	Zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie#, repetitief gedrag, overconcentratie	Waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logorroë. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Tremor**, overmatige slaperigheid (somnolentie), duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit	Sedatie, acathisie***		Convulsies, choreo-athetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne	Cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale

					syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere werkzame stoffen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk).	arteritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine, paresthesie [§] , afasie [§] , dysfemie
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien	Problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis		Droge ogen [§] , oculaire hypertensie
Hartaandoeningen*		Tachycardie**, hartkloppingen, aritmieën	Pijn op de borst	Angina pectoris	Hartstilstand, myocardinfarct	Supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen, hartklachten [§]
Bloedvataandoeningen*		Hypertensie, perifere kou**			Cerebrale arteritis en/of occlusie, Raynaudfenomeen	Opvliegers [§] , overmatig blozen [§]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten, faryngolaryngeale pijn, dyspneu				Orofaryngeale pijn [§] , epistaxis [§]
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid**, droge mond**	Buikpijn, diarree, maagklachten, braken, deze treden over het	Constipatie			Kokhalzen [§]

		algemeen op bij het begin van de behandeling en kunnen mogelijk worden verlicht door gelijktijdige voedselinname, dyspepsie***, kiespijn***				
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde hoeveelheid leverenzymen		Afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Hyperhidrose*, alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria	Angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	Maculaire huiduitslag, erytheem	Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Myalgie, spiertrekkingen, spierstijfheid***		Spierkrampen	Trismus***
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie			Incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie ^s		Erectiele disfunctie, Priapisme, toegenomen erecties en aanhoudende erectie, pijn in de borsten ^s
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen*, gevoel van innerlijke rusteloosheid***, vermoeidheid*, dorst***			Plotseling cardiaal overlijden*	Hyperpyrexie, concentratie stoornissen ^s , griepachtige ziekte ^s , asthenie ^s , dorst ^s , pijn op de borst

Onderzoek- en		Veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichts- verlies*	Hartgeruis, verhoogde leverenzym- waarde		Verhoogde alkalische fosfatase- waarde in bloed, verhoogde bilirubine- waarde in bloed, lagere trombocyten telling, abnormale telling witte bloedcellen	Stijging van het schildkliers- stimulerende hormoon in het bloed [§]
Sociale omstandigh- eden						Stress bij de partner [§] , stress bij de familie [§]
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeni- ngen						Tinnitus [§]

* Zie rubriek 4.4

** Bijwerkingen afkomstig van klinisch onderzoek bij volwassen patiënten die vaker werden gemeld dan bij kinderen en adolescenten

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

§ Frequentie afgeleid uit klinische studies bij volwassenen, maar kan ook relevant zijn voor kinderen en jongeren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methyfenidaat uit Focader.

Tekenen en symptomen

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, mydriasis, droogheid van de slijmvliezen en rhabdomyolyse.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met Focader 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 gelegegd 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 ontgiftiging van de maag zijn onder meer toediening van geactiveerde 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 extracorporale hemodialyse bij een overdosis methylfenidaathydrochloride is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, psychostimulantia, stoffen gebruikt bij ADHD en nootropica; centraal werkende sympathicomimetica.

ATC-code: N06BA04

Werkingsmechanisme

Focader heeft een mild CZS stimulerende werking met meer uitgesproken effect op geestelijke dan op motorische activiteiten. Het is niet geheel duidelijk hoe de werking bij de mens tot stand komt, maar deze wordt toegeschreven cortex stimulering en mogelijk aan stimulering van het reticulair activerend systeem. De wijze waarop Focader effect uitoefent op geest en gedrag bij patiënten is niet goed vastgesteld, en evenmin hoe dit samenhangt met de conditie van het zenuwstelsel. Gedacht wordt aan het blokkeren van de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron en het verhogen van de afgifte van deze monoamines in de extraneuronale spleet. Focader is een racemisch mengsel van d- en l-threo enantiomeren van methylfenidaat. De d-enantiomeer is farmacologisch sterker werkzaam dan de l-enantiomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Na goedkeuring voor de behandeling van ADHD bij kinderen, werd Medikinet retard onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde klinische studies bij volwassenen. In de EMMA studie (1) werden 363 patiënten onderzocht tijdens een behandelperiode van 24 weken. In de QUMEA studie (2), werden 162 patiënten in totaal voor 20 weken behandeld. Na de 8 weken dubbel-blinde fase, werden alle patiënten in de open fase nog 12 weken door behandeld met Medikinet retard. De belangrijkste parameter in beide studies was reductie van de WRI score (Wender-Reimherr-Interview = WRAADS). De tijdstip van metingen was week 24 (studie 1) en week 8 (studie 2).

De dagelijkse dosis werd individueel getitreerd in wekelijkse stadia, startende met 10 mg per dag, afhankelijk van werkzaamheid en verdraagzaamheid (studie 1) or startende 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) werd niet 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 hele studiepopulatie werd berekend met een hogere gemiddelde dosis (0,9 mg/kg lichaamsgewicht), wat het geval was in de QUMEA studie. De klinische studies gaven slechts weinig ervaring met dagelijkse doseringen hoger dan 80 mg, omdat slechts 2 patiënten met 120 mg/dag werden behandeld.

Dosis/geslacht effecten

De resultaten van de eerste studie (EMMA) laten geslacht-specifieke verschillen zien in de response op methylfenidaat en de mogelijkheid dat vrouwen voordeel kunnen hebben van een lagere dosis kan niet worden uitgesloten. Deze studie liet bij mannen slechts werkzaamheid zien bij de hoogste dosis range met methylfenidaat > 0.7 mg/kg lichaamsgewicht. Echter, bij vrouwen werd werkzaamheid aangetoond in de

lage (<0.3 mg/kg lichaamsgewicht) en middel dosis range (0.3-0.7 mg/kg lichaamsgewicht). Aangaande reductie van symptomen, lieten vrouwen in de hogere dosis groep geen significant effect zien, met betrekking tot de response was de werkzaamheid vergelijkbaar met die in lagere dosis groepen.

In de tweede studie (QUMEA) konden deze geslacht-effecten niet betrouwbaar gereproduceerd worden. Dit kwam omdat de lagere dosis range niet werd toegediend en er slechts weinig patiënten werden behandeld in de middel dosis range. In de hoge dosis groep was de response bij vrouwen significant hoger in vergelijking tussen verum en placebo. Bij mannen werd een niet-significant result gehaald. Met betrekking tot de belangrijkste parameter (WRI reductie in week 8), werd een significante score reductie gehaald in vergelijking met placebo, bij zowel mannen als vrouwen.

De volgende data werden uit de volledige studiepopulatie gehaald:

Met betrekking tot de reductie van de totale WRI score in de EMMA studie was de verandering van basis tot week 24, -18,88 op verum in vergelijking met -13,99 op placebo, wat een effect grootte geeft van 0,39, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,18 - 0,63 voor effectgrootte) $p=0,002$ (ANOVA gebruikmakend van LOCF voor missende waarden). In de QUMEA studie was de verandering van basis tot week 8, -13,2 op verum in vergelijking met -6,2 op placebo, wat een effectgrootte geeft van 0,54, 95% betrouwbaarheidsinterval (0,22 - 0,85 voor effectgrootte) $p=0,0001$ (ANOVA gebruikmakend van LOCF voor missende waarden)

De herberekende response was als volgt bepaald: Responder: patiënten met een WRAADDS score van 30% of meer en zonder studieonderbreking, Non-Responder: patiënten met minder reductie van de WRAADDS score of een studieonderbreking, welke leiden tot missende waarden in week 24 of 8. In de EMMA studie was de herberekende response 128 (53%) in de verumgroep en 44 (37%) in de placebogroep (Week 24, fisher's exact test, tweezijdig, 0,0051. De hererekende response in de QUMEA studie in week 8 was 41 (49%) en 14 (18%) (verum versus placebo, fisher's exact test, tweezijdig, $p<0,0001$).

Medikinet retard werd ook onderzocht in een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, met placebo gecontroleerde klinische studie (*Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy Study – COMPAS trial*) bij 433 volwassen patiënten. Dit onderzoek werd uitgevoerd met Medikinet retard in Duitsland nationaal gelicentieerd als 'Medikinet adult'.

De deelnemers kregen ofwel cognitieve gedragsgroepspsychotherapie ofwel individueel klinisch management met het aanbod voor begeleiding in individuele sessies naast dagelijkse dosissen placebo of Medikinet adult. De behandeling duurde 52 weken.

De primaire uitkomst van het onderzoek was vermindering van ADHD-symptomen, beoordeeld door een afname van de CAARS-O: L-score vanaf de baseline tot het einde van de eerste 12 weken behandeling. Als resultaat was een combinatie van groepterapie of klinisch management met Medikinet adult superieur vergeleken met dezelfde combinatie met placebo met betrekking tot een verbetering van ADHD-symptomen. ADHD-symptomen verbeterden significant tijdens behandeling met Medikinet adult ($n = 210$; 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 Medikinet adult vs. placebo $-1,7$; 97,5% BI, $-3,0$ vs. $-0,4$; 95% BI, $-2,8$ vs. $-0,6$; $P = 0,003$).

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

De COMPAS-trial toonde aan dat bij volwassenen psychologische interventies onder gecontroleerde condities een superieur behandelresultaat opleverden (gedurende 52 weken) indien gecombineerd met Medikinet adult, in vergelijking met een combinatie met placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaspiegel na inname van Focader verloopt in twee fasen; in het begin een scherpe opgaande curve gelijk aan die van methylfenidaathydrochloride tablet met onmiddellijke afgifte, en een tweede stijging ongeveer 3 uur later gevolgd door een geleidelijke afname.

Bij inname door volwassenen na het ontbijt, lost het gedeelte met directe afgifte snel op en resulteert in een eerste piek in de plasmaconcentratie. Na passage door maag en dunne darm komt methylfenidaathydrochloride vrij uit het gedeelte van de harde capsule met gereguleerde afgifte. Dit levert

een 3-4 uur durend plateau op, tijdens welke de concentratie niet onder 75% van de maximum plasmaconcentratie komt. De hoeveelheid methylfenidaathydrochloride die wordt geabsorbeerd is na eenmaal daagse dosering vergelijkbaar met die na tweemaal daagse dosering van een conventionele tablet met directe afgifte.

Focader combineert de voordelen van snelle werking met een lang aanhoudend plateau waarde.

De volgende farmacokinetische parameters zijn gemeten na eenmalige inname van Medikinet retard 20 mg na het ontbijt.

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

Het gebied onder de plasmaconcentratie curve (AUC) en de maximum plasmaspiegel zijn proportioneel met de gegeven dosis.

Inname met voedsel

Inname met een vetrijke maaltijd vertraagt de absorptie (T_{\max}) met ca 1,5 uur.

Er is geen verschil in beschikbaarheid van Focader tussen een gewoon of calorierijk ontbijt. De plasmacurves zijn gelijk voor wat betreft snelheid en mate van absorptie.

Het is noodzakelijk om Focader tijdens of na het ontbijt in te nemen. Het voedsel zorgt voor een significante en relevante vertraging. Dit verklaart waarom het met voedsel ingenomen dient te worden. Een aanbeveling met betrekking tot het soort voedsel is niet nodig. Inname zonder voedsel kan een risico hebben op dosis dumping.

Toedienen van capsule-inhoud

De c_{\max} , t_{\max} en AUC zijn gelijk (bioequivalent) voor het toedienen als intacte capsule en het toedienen van losse capsule-inhoud. Focader kan daarom worden ingenomen als intacte capsule of de capsule kan worden geopend en de inhoud gestrooid op appelmoes of ander zacht voedsel, en onmiddellijk zonder kauwen worden ingeslikt.

Systemische beschikbaarheid

Door een groot first-pass effect 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 plasma-eiwit binding van methylfenidaat en zijn metabolieten is laag (10-33 %). Het verdelingsvolume na eenmalige intraveneuze dosis is 2,2 l/kg ($2,65 \pm 1,1 \text{ l/kg}$ voor d-methylfenidaat en $1,8 \pm 0,9 \text{ l/kg}$ voor l-methylfenidaat).

Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 2 uur. De gemiddelde klaring na eenmalige intraveneuze toediening is $0,565 \text{ l/u/kg}$ ($0,40 \pm 0,12 \text{ l/u/kg}$ voor d-methylfenidaat en $0,73 \pm 0,28 \text{ l/u/kg}$ voor l-methylfenidaat). Na orale toediening wordt ongeveer 78-97 % van de dosis uitgescheiden binnen 48-96 uur met de urine en 1-3% met de faeces als metabolieten. Alleen kleine hoeveelheden (< 1%) onveranderd methylfenidaat zijn aangetroffen in de urine. Het grootste gedeelte van een intraveneuze dosis (89%) wordt binnen 16 uur met de urine uitgescheiden als ritalinezuur, waarschijnlijk onafhankelijk van de pH.

De renale excretie van ritalinezuur kan afnemen bij verminderde nierfunctie.

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

Farmacokinetiek

Farmacokinetische karakteristieken bij speciale patiëntengroepen

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van Focader bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht.

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

Ouderen

De farmacokinetiek van Focader bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet onderzocht.

Nierinsufficiëntie

De eliminatiegegevens geven aan dat bij patiënten met een normale nierfunctie de renale excretie van onveranderd methylfenidaat nauwelijks vermindert bij nierinsufficiëntie. De renale excretie van de metaboliet PPAA kan echter gereduceerd worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsuleinhoud:

Suikerbolletjes (met daarin sucrose en maïszetmeel)
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)
Talk
Triethylcitraat
Polyvinylalcohol
Macrogol 3350
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide
Natriumlaurylsulfaat
Simeticon
Siliciumdioxide
Methylcellulose
Sorbinezuur (E 200)
Indigocarmine, aluminiumlake (E 132)

Capsuleomhulsel:

Gelatine
Titaandioxide (E 171)
Natriumlaurylsulfaat
Gezuiverd water

Het capsuleomhulsel van Focader 10 mg en 20 mg bevat bovendien:

Erythrosine (E 127)
Patent blauw V (E 131)

Het capsuleomhulsel van Focader 30 mg, 40 mg, 50 mg en 60 mg bevat bovendien:

Erythrosine (E 127)

IJzeroxide zwart (E 172)
Indigocarmin (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Focader 5 mg:

Verpakkingen van 20, 24, 27, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 of 99 harde capsules met gereguleerde afgifte in PVC/PVdC/ aluminium blisterverpakking.

Focader 10 mg / 20 mg:

Verpakkingen van 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54, 60, 90, 96 of 99 harde capsules met gereguleerde afgifte in PVC / PVdC / aluminium blisterverpakking.

Focader 30 mg / 40 mg:

Verpakkingen van 20, 24, 27, 28, 30, 36, 45, 48, 50, 54 of 60 harde capsules met gereguleerde afgifte in PVC / PVdC / aluminium blisterverpakking.

Focader 50 mg:

Verpakkingen van 20, 24, 27, 28, 30, 36, 40, 45 of 48 harde capsules met gereguleerde afgifte in PVC / PVdC / aluminium blisterverpakking.

Focader 60 mg:

Verpakkingen van 20, 24, 27, 28, 30, 36 of 40 harde capsules met gereguleerde afgifte in PVC / PVdC / aluminium blisterverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Humantis GmbH
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Duitsland

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

Focader 5 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131696

Focader 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131698
Focader 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131699
Focader 30 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131701
Focader 40 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131703
Focader 50 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131704
Focader 60 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte: RVG 131705

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 24 april 2026