

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylfenidaat HCl Mylan Retard 18 mg, tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 27 mg, tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 36 mg, tabletten met verlengde afgifte
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 54 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met verlengde afgifte bevat 18 mg; 27 mg; 36 mg; 54 mg methylfenidaathydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Voor de sterkte 18 mg, een tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg lactose monohydraat.

Voor de sterkte 27 mg, een tablet met verlengde afgifte bevat 3,4 mg lactose monohydraat.

Voor de sterkte 36 mg, een tablet met verlengde afgifte bevat 6,6 mg lactose monohydraat.

Voor de sterkte 54 mg, een tablet met verlengde afgifte bevat 6,8 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

18 mg

Ronde, biconvexe, gele filmomhulde tabletten van ongeveer 9 mm in diameter met een gat aan één zijde van het tablet.

27 mg

Ronde, biconvexe, grijze filmomhulde tabletten van ongeveer 9 mm in diameter met een gat aan één zijde van het tablet.

36 mg

Ronde, biconvexe, witte filmomhulde tabletten van ongeveer 10 mm in diameter met een gat aan één zijde van het tablet.

54 mg

Ronde, biconvexe, roze filmomhulde tabletten van ongeveer 10 mm in diameter met een gat aan één zijde van het tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

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

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

Speciale diagnostische overwegingen voor ADHD bij kinderen

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

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend, en er is geen 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 verminderd is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om dit 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. Methylfenidaat moet altijd volgens de licentie-indicatie en volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek gebruikt worden.

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 nadelige 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 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

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 voor volwassenen.

Screening voorafgaand aan de behandeling

Bij volwassenen die methylfenidaat voor het eerst gebruiken, en indien de gangbare praktijk dit vereist, is advies van een cardioloog nodig voorafgaand aan de start van de behandeling om na te gaan of er geen cardiovasculaire contra-indicaties zijn.

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

Doorlopende controle

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

- De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden in een percentielgrafiek worden genoteerd.
- De lengte, het gewicht en de eetlust bij kinderen moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden.
- Het gewicht moet regelmatig vastgelegd worden voor volwassenen
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden bewaakt.

Patiënten moeten worden gecontroleerd vanwege het risico van gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Dosistitratie

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart. Een dosis van 27 mg is beschikbaar voor wie een dosis wil voorschrijven tussen de 18 mg en de 36 mg.

Er zijn mogelijk andere sterktes van dit geneesmiddel en andere producten die methylfenidaat bevatten verkrijgbaar.

De dosering kan worden aangepast in stappen van 18 mg. In het algemeen, kunnen dosis aanpassingen worden gemaakt in intervallen van een week.

De maximale dagelijkse dosering Methylfenidaat HCl Mylan Retard is 54 mg in kinderen.

De maximale dagelijkse dosering Methylfenidaat HCl Mylan Retard is 72 mg in volwassenen.

Dosering

Kinderen

Kinderen die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn: Methylfenidaat HCl Mylan Retard hoeft niet bij alle kinderen met het ADHD-syndroom geïndiceerd te zijn. Het gebruik van lagere doseringen van methylfenidaatformuleringen met directe afgifte kan voldoende zijn om kinderen te behandelen die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn. Voorzichtige dosistitratie door de behandelende arts is nodig om onnodig hoge doseringen methylfenidaat te vermijden. Voor kinderen die niet met methylfenidaat behandeld worden of voor kinderen die behandeld worden met andere stimulantia dan methylfenidaat, is de aanbevolen begintitratie van Methylfenidaat HCl Mylan Retard eenmaal per dag 18 mg.

Volwassenen

Volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methylfenidaat: Methylfenidaat HCl Mylan Retard hoeft niet bij alle volwassenen met het ADHD-syndroom geïndiceerd te zijn. Het gebruik van lagere doseringen van methylfenidaatformuleringen met directe afgifte kan voldoende zijn om volwassenen te behandelen die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn. Voorzichtige dosistitratie door de behandelende arts is nodig om onnodig hoge doseringen methylfenidaat te vermijden. Voor volwassenen die niet met methylfenidaat behandeld worden of voor volwassenen die behandeld worden met andere stimulantia dan methylfenidaat, is de aanbevolen begintitratie van Methylfenidaat HCl Mylan Retard eenmaal per dag 18 mg.

Patiënten reeds onder behandeling met methylfenidaat

In tabel 1 is de aanbevolen dosis Methylfenidaat HCl Mylan Retard weergegeven bij patiënten die behandeld worden met driemaal daags methylfenidaat in doses van 15 tot 60 mg/dag. De aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de bestaande behandeling en het klinische oordeel hierover.

TABEL 1

Aanbevolen dosisconversie van een andere behandeling met methylfenidaathydrochloride, voor zover beschikbaar, naar Methylfenidaat HCl Mylan Retard

Huidige dagdosis methylfenidaathydrochloride	Aanbevolen dosis Methylfenidaat HCl Mylan Retard
5 mg methylfenidaat driemaal per dag	18 mg eenmaal per dag
10 mg methylfenidaat driemaal per dag	36 mg eenmaal per dag
15 mg methylfenidaat driemaal per dag	54 mg eenmaal per dag
20 mg methylfenidaat driemaal per dag	72 mg eenmaal per dag

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

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden)

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn niet systematisch in gecontroleerde klinische onderzoeken beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling van kinderen en adolescenten met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat voor langere tijd (langer dan 12 maanden), moet periodiek het nut 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 minimaal eens per jaar patiënten die methylfenidaat gebruiken op immuniteit te controleren om de toestand van de patiënt

te beoordelen (voor 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.

Speciale populaties

Ouderen

Methylfenidaat dient niet te worden gebruikt bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn bij deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. Methylfenidaat HCl Mylan Retard is niet bestudeerd bij ADHD bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Leverinsufficiëntie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Methylfenidaat is niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met voldoende water en mogen niet worden gekauwd, gebroken of worden fijngemalen omdat dit de correcte ontbinding in gevaar kan brengen (zie rubriek 4.4).

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

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 monoamineoxidase (MAO)-remmers of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens het risico op een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5);
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose;
- Diagnose van of voorgeschiedenis met ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis;
- Diagnose met of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is;
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamische significante congenitale hartziekte,

cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en canalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionkanalen);

- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden)

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

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

Gebruik door ouderen

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

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een beoordeling van de familiegeschiedenis op plotseling cardiaal of onverklaard overlijden of levensbedreigende aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader onderzoek worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke ziekte of voorgeschiedenis wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpaties, 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 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 in de systolische en diastolische bloeddruk doormaakten in vergelijking met de controles. 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, maar gezien de effecten die in de klinische onderzoeken zijn waargenomen, in het bijzonder wanneer behandeling tijdens de jeugd/adolescentie werd voortgezet op volwassen leeftijd, kan de mogelijkheid van klinische complicaties niet worden uitgesloten.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen gevaar kunnen opleveren bij een stijging van de bloeddruk of de hartfrequentie. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is.

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

De behandeling met methylfenidaat moet worden stopgezet bij patiënten onder behandeling waarbij herhaaldelijk tachycardie, aritmie of een verhoogde systolische bloeddruk (> 95e percentiel) wordt gemeten en doorverwijzing naar een cardioloog moet worden overwogen.

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

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

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

Volwassenen

Plotseling overlijden, beroerte en myocardinfarct zijn gemeld bij volwassenen die stimulantia gebruiken in de gebruikelijke dosering voor ADHD.

Hoewel de rol van stimulantia in deze gevallen bij volwassenen onbekend is, hebben volwassenen een grotere kans dan kinderen op het krijgen van ernstige structurele hartaafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige afwijkingen van het hartritme, kransslagaderaandoeningen of andere ernstige hartproblemen. Volwassenen met dergelijke afwijkingen mogen in het algemeen ook niet behandeld worden met stimulerende geneesmiddelen.

Verkeerd gebruik en cardiovasculaire voorvallen

Mogelijk bestaat er een verband tussen verkeerd gebruik van stimulantia van het centraal zenuwstelsel en plotseling overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Cerebrovasculaire stoornissen

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

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

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

Psychische stoornissen

Bij ADHD komt vaak comorbiditeit van psychische aandoeningen voor en hiermee moet bij het voorschrijven van stimulantia rekening worden gehouden. Voordat de behandeling met methylfenidaat wordt opgestart, dient de patiënt onderzocht te worden op bestaande psychische stoornissen en moet ook de familiegeschiedenis met betrekking tot psychische stoornissen achterhaald worden (zie rubriek 4.2). In geval van psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden 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 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. 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. Agressie is gemeld bij patiënten die behandeld werden met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Patiënten die beginnen met de behandeling met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op de verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen. Het onderbreken van de behandeling kan overwogen worden.

Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale gedachten 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 syndroom van Gilles de la Tourette (zie rubriek 4.8). De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Gilles de la Tourette moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. **Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.**

Angst, agitatie of spanning

Angst, agitatie en spanning zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met methylfenidaat (zie rubriek 4.8). Methylfenidaat wordt ook in verband gebracht met verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Angst heeft bij sommige patiënten geleid tot het beëindigen van de behandeling met methylfenidaat. Klinische evaluatie van angst, agitatie of spanning moet voorafgaan aan het gebruik van methylfenidaat en patiënten moeten **regelmatig tijdens de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van deze symptomen.**

Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van methylfenidaat voor de behandeling van ADHD bij patiënten met een comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornissen) vanwege bezorgdheid over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. 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 controle is bij deze patiënten van essentieel belang (zie boven 'Psychische stoornissen' en rubriek 4.2). Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek moet de patiënt hierop worden gecontroleerd.**

Groei

Bij langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen is een matig-ernstige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld. Er is melding gemaakt van gewichtsafname bij de behandeling van volwassenen met methylfenidaat (zie rubriek 4.8).

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

Tijdens de behandeling met methylfenidaat moet de groei worden geobserveerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden genoteerd waarbij een groeikaart moet worden bijgehouden. Bij patiënten die niet zoals mag worden verwacht groeien, langer worden of aankomen, kan het noodzakelijk zijn dat de behandeling wordt onderbroken. Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig gecontroleerd worden.

Epileptische aanvallen

Methylfenidaat moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Methylfenidaat kan de convulsieve drempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, bij patiënten met eerdere afwijkingen op het EEG bij

afwezigheid van epileptische aanvallen, en in zeldzame gevallen bij patiënten bij wie geen convulsies voorkomen in de voorgeschiedenis en bij wie zich geen EEG-afwijkingen voordoen. Als de frequentie van de epileptische aanvallen toeneemt, of als voor het eerst epileptische aanvallen optreden, moet het gebruik van methylfenidaat worden gestaakt.

Priapisme

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

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

Na gelijktijdige toediening van methylfenidaat en serotonerge geneesmiddelen is het serotoninesyndroom gemeld. Als gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en een serotonerg geneesmiddel aangewezen is, is snelle herkenning van de symptomen van het serotoninesyndroom belangrijk. Deze symptomen kunnen bestaan uit veranderingen in de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree). Bij vermoeden van het serotoninesyndroom moet de behandeling met methylfenidaat zo spoedig mogelijk worden gestopt.

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

Patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt vanwege het risico op gebruik voor ontspanning, verkeerd gebruik en misbruik van methylfenidaat.

Vanwege de kans op misbruik, verkeerd gebruik of gebruik voor ontspanning moet methylfenidaat met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die bekend zijn met een drugs- of alcoholverslaving.

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

Bij de beslissing over de behandeling van ADHD moet rekening worden gehouden met de leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren voor een alcohol/drugsmisbruikstoornis (zoals comorbide ODD (oppositional-defiant disorder) of een gedragsstoornis en een bipolaire stoornis) en met eerder of huidig alcohol/drugsmisbruik.

Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel onstabiele patiënten, zoals patiënten met een verslaving aan drugs of alcohol in de voorgeschiedenis, omdat deze patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

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

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

Vermoeidheid

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

Kiezen voor het methylfenidaatpreparaat

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

Geneesmiddelscreening

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

Nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van methylfenidaat bij patiënten met nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie.

Hematologische effecten

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

Kans op gastro-intestinale obstructie

Omdat de Methylfenidaat HCl Mylan Retard niet vervormbaar is en in het maagdarmkanaal nauwelijks van vorm verandert, mag dit middel doorgaans niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige maagdarmvernauwing (pathologisch of iatrogeen), en ook niet aan patiënten met dysfagie of aan patiënten die aanzienlijke moeite hebben met het doorslikken van tabletten. In zeldzame gevallen is melding gemaakt van obstructieve symptomen bij patiënten met bekende stricturen die samenhangen met het innemen van geneesmiddelen van niet vervormbare preparaten met verlengde afgifte.

Wegens de verlengde afgifte van het tablet mag het Methylfenidaat HCl Mylan Retard uitsluitend worden gebruikt door patiënten die in staat zijn om een tablet in zijn geheel door te slikken. Patiënten moet worden verteld dat Methylfenidaat HCl Mylan Retard in zijn geheel moet worden doorgeslikt met behulp van wat vloeistof. Op de tabletten mag niet worden gekauwd en ze mogen niet worden gebroken of fijngestampt. Het geneesmiddel is verpakt in een niet-absorbeerbare omhulsel dat zo is ontworpen dat het geneesmiddel met een gecontroleerde snelheid vrijkomt. Het omhulsel van de tablet wordt door het lichaam uitgescheiden. Patiënten hoeven zich dan ook niet ongerust te maken als zij af en toe in hun ontlasting iets zien dat op een tablet lijkt.

Methylfenidaat HCl Mylan Retard bevat lactose monohydraat

Methylfenidaat HCl Mylan Retard bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Verhoogde intraoculaire druk en glaucoom

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

patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde IOD regelmatig oogheelkundige controles uit te voeren.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

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

Er zijn echter meldingen die erop wijzen dat methylfenidaat het metabolisme remt van 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 geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

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

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 Contra-indicaties).

Gebruik in combinatie met alcohol

Alcohol kan de ongewenste effecten van psychoactieve geneesmiddelen, inclusief methylfenidaat, op het centrale zenuwstelsel versterken. *In-vitro* gegevens suggereren dat alcoholconcentraties hoger dan 10% de cumulatieve afgifte methylfenidaat uit Methylfenidaat HCl Mylan Retard tabletten verhogen. De klinische relevantie van deze bevinding voor de blootstelling aan methylfenidaat na orale inname van Methylfenidaat HCl Mylan Retard in combinatie met alcohol is niet bekend. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te nuttigen.

Gebruik met serotonerge geneesmiddelen

Na gelijktijdige toediening van methylfenidaat en serotonerge geneesmiddelen is het serotoninesyndroom gemeld. Als gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en een serotonerg geneesmiddel aangewezen is, is snelle herkenning van de symptomen van het serotoninesyndroom

belangrijk (zie rubriek 4.4). Bij vermoeden van het serotoninesyndroom moet de behandeling met methylfenidaat zo spoedig mogelijk worden gestopt.

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

Het risico bestaat dat tijdens een operatie een plotselinge stijging van de bloeddruk en hartslag optreedt. Als er een operatie is gepland, mag methylfenidaat op de dag van de operatie niet worden gebruikt.

Gebruik met centraal werkende alfa-2-agonisten (zoals clonidine)

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

Gebruik met dopaminergica

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

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

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens afkomstig van een cohortonderzoek met in totaal ongeveer 3.400 zwangerschappen die in het eerste trimester blootgesteld waren, duiden niet op een verhoogd risico op 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 experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Methylfenidaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Op basis van rapporten van moedermelkmonsters afkomstig van vijf moeders, werd geconstateerd dat methylfenidaatconcentraties in moedermelk leidden tot doses in het kind van 0,16% tot 0,7% van de maternale gewichtsgecorrigeerde dosering, en tot een melk-maternaal plasma ratio variërend van 1,1 tot 2,7.

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

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mens beschikbaar over het effect van methylfenidaat op de vruchtbaarheid. In de niet-klinische studies werden geen relevante effecten waargenomen.

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

Methylfenidaat kan duizeligheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken, inclusief problemen met de accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen hij mogelijk gevaarlijke activiteiten moet vermijden, zoals het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

In de tabel hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die tijdens klinisch onderzoek zijn waargenomen en die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van methylfenidaat en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van methylfenidaat en de methylfenidaatsamenstelling van elkaar verschilden, werd voor beide databases de hoogste frequentie gebruikt.

Schatting van frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		naso-faryngitis, bovenste luchtweg infectie [#] , sinusitis [#]				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					anemie [†] , leukopenie [†] , trombocytopenie, trombocytopenische purpura	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire			

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			zwellen, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Voedings- en stofwisselings- stoornissen*		Anorexie, verminderde eetlust [†] , matig ernstige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Psychische stoornissen*	slape- loosheid, nervositeit	affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst* [†] , depressie* [#] , prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, stemmingswisse- lingen, tics*, aanvankelijk slapeloosheid [#] , depressie [#] , verminderd libido [#] , spanning [#] , bruxisme [^] , paniekaanvallen [#]	psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suïcidale ideatie*, stemmingsverande- ring, rusteloosheid [†] , huilerigheid, toename van reeds bestaande tics of van het syndroom van Gilles de la Tourette*, Logorroë, hypervigilantie, slaapstoornis	manie* [†] , desoriëntatie, libidostoornis, verwarde toestand [†] , obsessieve- compulsieve stoornis (inclusief trichotillomanie en dermatillomanie)	zelfmoordpo- ging (inclusief geslaagde zelfmoord)* [†] , voorbijgaande depressieve stemming*, abnormale gedachten, apathie [†]	waanvoor- stellingen* [†] , gedachte- stoornissen*, verslaving. Er zijn gevallen beschreven van misbruik van verslaving, vaker bij samenstellinge n met directe afgifte
Zenuw- stelsel- aandoe- ningen	hoofdpijn	duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnolentie), paresthesie [#] , spanningshoofdpijn [#]	sedatie, tremor [†] , lethargie [#]		convulsies, choreoatheto- tische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek, neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumen- teerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere	cerebrovas- culaire stoornissen* [†] (inclusief vasculitis, hersenvloe- dingen, cerebrovas- culaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine [†] , dysfemie

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
					geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk)	
Oogaandoeningen		Accommodatiestoornis [#]	wazig zien [†] , droge ogen [#]	problemen met de visuele accommodatie, visusstoornis, diplopie		Mydriasis, verhoogde intraoculaire druk, glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo [#]				
Hartaandoeningen*		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocardinfarct	supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen [†] , extrasystolen [†]
Bloedvataandoeningen*		hypertensie	Opvliegers [#]		cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou [†] , Raynaud-fenomeen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		hoesten, orofaryngeale pijn	dyspneu [†]			epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen		buikpijn, diarree, misselijkheid [†] , maagklachten, braken, droge mond [†] , dyspepsie [#]	obstipatie [†]			
Lever- en galaandoeningen		toegenomen alanine aminotransferase [#]	toegenomen leverenzymen		afwijkende leverfunctie, inclusief acuut leverfalen en hepatisch coma, verhoogde alkalische fosfatase-waarde in bloed, verhoogde bilirubine-waarde in bloed [†]	

Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking					
	Frequentie					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen		alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria, hyperhidrose [†]	Angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	maculaire huiduitslag, erytheem	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		artralgie, gespannen spieren [#] , spierspasme [#]	myalgie [†] , spiertrekkingen		spierkrampen	Trismus [*]
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie, pollakiurie			incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectie stoornissen [#]		gynaecomastie		Priapisme*, toegenomen erecties* en aanhoudende erectie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*, vermoeidheid [†] , geïrriteerdheid [#] , opgejaagd voelen [#] , asthesie [#] , dorst [#]	pijn op de borst		plotseling cardiaal overlijden*	borstklachten [†] , hyperpyrexia
Onderzoeken		veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies*,	hartgeruis*		lagere trombocytentelling, abnormale telling witte bloedcellen	

* Zie rubriek 4.4

[#] Frequentie is afkomstig van klinische studies bij volwassenen en niet van gegevens van klinische studies bij kinderen en adolescenten; kunnen ook relevant zijn voor kinderen en adolescenten.

[†] Bijwerkingen uit klinische studies bij volwassen patiënten die gemeld waren met een hogere frequentie dan bij kinderen en adolescenten.

[^] Gebaseerd op de frequentie berekend in ADHD studies met volwassenen (geen gevallen zijn gerapporteerd in de pediatrische studies).

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 gehouden worden met de vertraagde afgifte van methylfenidaat uit formuleringen met verlengde werkingsduur.

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 en droogheid van de slijmvliezen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering methylfenidaat beschikbaar.

De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. De werkzaamheid van geactiveerd kool is niet vastgesteld.

Intensieve zorg moet beschikbaar zijn voor het handhaven van een adequate circulatie en respiratoire uitwisseling; externe koelprocedures kunnen nodig zijn voor behandeling van hyperpyrexie.

De werkzaamheid van peritoneale dialyse of van extracorporale hemodialyse bij een overdosis methylfenidaat is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Centraal werkende sympathicomimetica: ATC code: N06BA04.

Werkingsmechanisme

Methylfenidaat HCl is een middel dat het centrale zenuwstelsel (CZS) licht stimuleert. Het werkingsmechanisme bij ADHD is niet bekend. Methylfenidaat zou de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron blokkeren en de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte vergroten. Methylfenidaat is een racemisch mengsel wat bestaat uit de d- en de l-isomeren. De d-isomeer is farmacologisch actiever dan de l-isomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Kinderen

In pivotale klinische studies werden methylfenidaat verlengde afgifte tabletten toegediend aan 321 pediatrische patiënten die al gestabiliseerd waren op middelen met directe afgifte van methylfenidaat en in 95 pediatrische patiënten die niet eerder met deze middelen behandeld waren.

Klinische studies met pediatrische patiënten toonden dat het effect van methylfenidaat behouden werd tot 12 uur na dosisinname wanneer het geneesmiddel eenmaal daags in de ochtend werd ingenomen.

Volwassenen

Werkzaamheid op korte termijn is aangetoond voor methylfenidaat met verlengde afgifte in een doseringsbereik van 18 tot 72 mg/dag. Duizend vijfthonderddrieëntwintig (1.523) volwassenen met ADHD in de leeftijd tussen 18 en 65 jaar werden onderzocht in vijf dubbelblinde placebogecontroleerde studies met een duur van 5 tot 13 weken. Methylfenidaat met verlengde afgifte is geëvalueerd in 2 studies met vaste dosis en in 3 studies met flexibele dosis, waarbij

gebruik werd gemaakt van DSM-IV-instrumenten om de ernst van de ADHD-symptomen bij volwassenen te beoordelen. In twee studies met vaste dosis toonden de Conner's Adult ADHD Rating Scales (CAARS) aan dat de totaalscores van de ADHD-symptomen waren verminderd, wat wees op een verbetering van de ernst van de ADHD-symptomen van de baseline tot het dubbelblinde eindpunt. In één studie met vaste dosis toonden alle dosisniveaus van methylfenidaat met verlengde afgifte een klinisch significant betere controle van de symptomen aan ($p < 0,05$ voor alle dosisniveaus), in vergelijking met placebo, zoals gemeten door een vermindering van de CAARS-totaalscore. In de tweede studie met vaste dosis bleek methylfenidaat met verlengde afgifte 72 mg/dag, in tegenstelling tot methylfenidaat met verlengde afgifte 54 mg/dag, statistisch significant te zijn in het verminderen van de CAARS-totaalscore voor de ADHD-symptomen vanaf de baseline tot het dubbelblinde eindpunt bij volwassen proefpersonen met ADHD ten opzichte van placebo (p -waarde 0,0024).

In twee studies met flexibele dosis waren de LS-gemiddelde veranderingen in de Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale (AISRS)-totaalscore vanaf de baseline tot het eindpunt statistisch significant (studie 1: $p = 0,012$; studie 2: $p < 0,001$) voor de laatste behandeling met methylfenidaat met verlengde afgifte ten opzichte van placebo (studie 1: -10,6 voor methylfenidaat met verlengde afgifte vs. -6,8 placebo; studie 2: -16,9 voor methylfenidaat met verlengde afgifte vs. -12,0 voor placebo). In de derde studie met flexibele dosis (studie 3) toonde methylfenidaat met verlengde afgifte een klinisch significant betere controle van de symptomen ($p < 0,0001$) aan in vergelijking met placebo, zoals gemeten door een vermindering van de CAARS-totaalscore. De LS-gemiddelde verandering vanaf de baseline tot het eindbezoek (week 8) in de totale ADHD-symptoomscores van CAARS-O:SV was -10,9 in de methylfenidaat met verlengde afgifte-groep en -6,9 in de placebogroep (gebaseerd op de ITT-populatie).

In studie 2 met flexibele dosis was de omvang van de verbetering in de totale AISRS-scores statistisch significant groter in de methylfenidaat met verlengde afgifte-groep dan in de placebogroep ($p = 0,0037$). Het verschil in LS-gemiddelde (95% BI) ten opzichte van placebo was -5,3 (-8,9, -1,7). In studie 3 met flexibele dosis was de omvang van de verbetering in de CAARS-O:SV-scores statistisch significant groter in de methylfenidaat met verlengde afgifte-groep dan in de placebogroep ($p = 0,0063$). Het verschil in LS-gemiddelde (95% BI) ten opzichte van placebo was -3,9 (-6,6, -1,1).

In vier open-label studies waarin volwassenen over een periode van 6 tot 12 maanden werden behandeld met methylfenidaat met verlengde afgifte werd op lange termijn een verbetering in alle beoordeelde werkzaamheidseindpunten aangetoond, wat wees op stabiele effecten op de vermindering van de ADHD-symptomen op lange termijn. In één open-label studie in een gemeenschapssetting toonde de behandeling met methylfenidaat met verlengde afgifte gedurende maximaal 9 maanden een verbetering ten opzichte van de baselinewaarden in gemiddelde globale beoordeling van de werkzaamheidsscores, zowel door de patiënt als door de onderzoeker. Een tweede studie, waarin volwassenen met ADHD maximaal 1 jaar lang methylfenidaat met verlengde afgifte kregen met een gemiddelde laatste dosis van 67,4 mg/dag, toonde klinisch significante verbeteringen aan ten opzichte van de baseline in AISRS-totaalscores, met een gemiddelde verandering van -18,7 bij het laatste bezoek. In een derde studie op lange termijn van 48 weken kregen volwassenen met ADHD methylfenidaat met verlengde afgifte met een gemiddelde laatste dosis van 46,6 mg/dag. Deze studie toonde een verandering ten opzichte van de baseline aan in de gemiddelde DSM-IV CAARS-totaalscore voor ADHD-symptomen, met -17,2 bij het eindpunt. In de vierde studie werd methylfenidaat met verlengde afgifte geëvalueerd in een 52 weken durende open-label studie bij proefpersonen die voordien al een placebogecontroleerde studie op korte termijn en een open-label extensie op korte termijn hadden afgerond. Volwassenen met ADHD kregen methylfenidaat met verlengde afgifte met een gemiddelde laatste dosis van 53,8 mg/dag en toonden op lange termijn stabiele effecten op de vermindering van de ADHD symptomen. De door de onderzoeker beoordeelde CAARS verbeterde in de loop van de open-label fase en was lager bij het eindpunt (gemiddelde vermindering ten opzichte van de baseline met 1,9).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylfenidaat wordt snel geabsorbeerd. Na een enkele orale inname van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte (bestaande uit een onmiddellijk afgegeven en een verlengde afgifte fractie) werd een bifasisch profiel van de afgifte van methylfenidaat gezien. De onmiddellijke afgifte component geeft een maximale start plasma concentratie na 1 tot 2 uur en de verlengde afgifte component geeft een tweede piek concentratie na ongeveer 6 tot 8 uur, waarna de plasmaconcentraties van methylfenidaat geleidelijk dalen. De toediening van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte eenmaal per dag vermindert de fluctuaties tussen de piek- en dalconcentraties die zich voordoen bij behandeling met driemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De mate van absorptie van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags is doorgaans vergelijkbaar met die van conventionele preparaten met onmiddellijke afgifte.

Na de toediening van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte 18 mg eenmaal per dag bij 36 volwassenen, waren de gemiddelde farmacokinetische parameters: $C_{\max}$ $3,7 \pm 1,0$ (ng/ml), $T_{\max}$ $6,8 \pm 1,8$ (uur), AUC_{inf} $41,8 \pm 13,9$ (ng.uur/ml), en $t_{1/2}$ $3,5 \pm 0,4$ (uur).

Na eenmalige en herhaalde toediening eenmaal per dag werden geen verschillen in de farmacokinetische parameters van methylfenidaat waargenomen, wat erop wijst dat er geen significante accumulatie van het middel optreedt. De AUC en de $t_{1/2}$ na herhaalde toediening eenmaal per dag waren vergelijkbaar met die na de eerste dosis methylfenidaat 18 mg.

Na toediening van methylfenidaat met verlengde afgifte in eenmalige doses van 18 tot 72 mg/dag aan volwassenen waren de $C_{\max}$ en de $AUC_{(0-\text{inf})}$ van methylfenidaat evenredig met de dosis.

Distributie

De plasmaconcentraties na orale toediening van methylfenidaat vertonen bij volwassenen een bi-exponentiële daling. De halfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na orale toediening van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte was ongeveer 3,5 uur. De eiwitbinding van methylfenidaat en zijn metabolieten is ongeveer 15%. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 13 liter/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Bij de mens wordt methylfenidaat hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de-esterificatie tot alfa-fenyl-piperidine-acetaat (PPA, circa 50 maal het niveau van de onveranderde stof), dat weinig of geen farmacologische activiteit vertoont. Bij volwassenen is het metabolisme van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags, beoordeeld op basis van omzetting naar PPA, hetzelfde als dat van methylfenidaat driemaal daags. Het metabolisme van eenmalige en herhaalde eenmaal daagse doses van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte is gelijk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van methylfenidaat bij volwassenen na toediening van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 3,5 uur. Na orale toediening wordt binnen 48-96 uur 90% van de toegediende dosis als metabolieten uitgescheiden in de urine en 1-3% in de feces. Kleine hoeveelheden niet gemetaboliseerd methylfenidaat werden teruggevonden in de urine (minder dan 1%). De voornaamste metaboliet in de urine is alfa-fenyl-piperidine-acetaat (60-90%).

Na orale toediening van radioactief gemerkt methylfenidaat bij de mens werd ongeveer 90% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden. De belangrijkste metaboliet in de urine was PPA, dat verantwoordelijk was voor ongeveer 80% van de dosis.

Effecten van voedsel

Bij patiënten waren er geen verschillen in de farmacokinetische of farmacodynamische parameters van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte bij toediening na een vetrijk ontbijt of op de nuchtere maag.

Speciale populaties

Geslacht

Bij gezonde volwassenen waren de gemiddelde voor dosis gecorrigeerde waarden van de $AUC_{(0-\infty)}$ van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte 36,7 ng.h/ml bij mannen en 37,1 ng.h/ml bij vrouwen. Er zijn geen verschillen waargenomen tussen de twee groepen.

Ras

Bij gezonde volwassenen behandeld met methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte was de voor de dosis gecorrigeerde $AUC_{(0-\infty)}$ consistent in alle etnische groepen. De groepsgrootte kan echter te klein zijn geweest om etnische verschillen in de farmacokinetische eigenschappen aan het licht te brengen.

Leeftijd

De farmacokinetische eigenschappen van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij kinderen in de leeftijd van 7-12 jaar waren de farmacokinetische parameters van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte na toediening van 18, 36 en 54 mg (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie): $C_{\max}$ 6,0 $\pm$ 1,3, 11,3 $\pm$ 2,6 en 15,0 $\pm$ 3,8 ng/ml, $t_{\max}$ 9,4 $\pm$ 0,02, 8,1 $\pm$ 1,1, 9,1 $\pm$ 2,5 uur en $AUC_{0-11.5}$ 50,4 $\pm$ 7,8, 87,7 $\pm$ 18,2, 121,5 $\pm$ 37,3 ng.h/ml, respectievelijk.

Nierinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met nierinsufficiëntie. Na orale toediening van radioactief gemerkt methylfenidaat bij de mens werd methylfenidaat uitgebreid gemetaboliseerd en ongeveer 80% van de radioactiviteit werd met de urine uitgescheiden in de vorm van PPA. Aangezien de renale klaring geen belangrijke weg is voor de klaring van methylfenidaat, zal nierinsufficiëntie waarschijnlijk weinig invloed hebben op de farmacokinetiek van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte.

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van methylfenidaat tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Hypromellose (2208, K100)
Macrogol
Barnsteenzuur
Magnesiumstearaat
Natriumchloride
Colloïdaal watervrij silica
Zwart ijzeroxide (E172)

Omhulsel

Cellulose acetaat
Macrogol (3350)

Helder omhulsel

Hypromellose
Macrogol
Fosforzuur (voor pH aanpassing)

Kleur omhulsel

Lactose monohydraat
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Glyceroltriacetaat
Geel ijzeroxide (E172) (18 mg tablet)
Rood ijzeroxide (E172) (18 mg, 27 mg en 54 mg tabletten)
Zwart ijzeroxide (E172) (27 mg tablet)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met 2 droogmiddelbussen met polypropyleen en HDPE doppen die moeilijk te openen zijn door kinderen.

Verpakkingsgrootten: 28 tabletten met verlengde afgifte; 29 tabletten met verlengde afgifte; 30 tabletten met verlengde afgifte; 60 tabletten met verlengde afgifte (2x30) en 90 tabletten met verlengde afgifte (3x30).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

Methylfenidaat HCl Mylan Retard 18 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 136128
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 27 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 136129
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 36 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 136130
Methylfenidaat HCl Mylan Retard 54 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 136131

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST