

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medikinet CR 5 mg, capsules met gereguleerde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: 63,57 – 72,71 mg sucrose per capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Witte ondoorzichtige capsule body / witte ondoorzichtige capsule cap (15,9 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 in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogische maatregelen onvoldoende blijken te zijn. De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen.

De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met de huidige criteria van de DSM of de richtlijnen van de ICD-10 en moet worden gebaseerd op een volledige ziektegeschiedenis en evaluatie van de patiënt. De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van één of meer symptomen.

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

Tot een uitgebreid behandelprogramma behoren gewoonlijk psychologische, opvoedkundige en sociale maatregelen in combinatie met farmacotherapie en de behandeling is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals 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 gestoord 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

stimulans voor te schrijven zijn gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de ernst van de symptomen van het kind. Volgens de licentie-indicatie en de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat bij de beginsituatie 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 het heden en verleden, met plotseling cardiaal/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis. Voorafgaand aan de behandeling moet ook een nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart plaatsvinden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Doorlopende bewaking

De groei, 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, 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 recreatie doeleinden, 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. De aanbevolen dagelijkse startdosering is 5 mg één- of tweemaal per dag (bv. bij ontbijt en lunch). Vervolgens kan de dagdosering zonedig met intervallen van een week worden verhoogd met 5-10 mg, tot een dosering die zowel goed wordt verdragen als voldoende effectief is. 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 Medikinet CR 5 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 2,5 mg methylfenidaathydrochloride in conventionele vorm.

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

Medikinet CR wordt 's morgens tijdens of na het ontbijt ingenomen om zo een voldoende langdurige werking te verkrijgen en hoge plasmaspiegels te vermijden. Methylfenidaat hydrochloride wordt veel sneller uit Medikinet CR opgenomen wanneer de capsule op een lege maag wordt ingenomen. In dat geval kan de afgifte onvoldoende lang aanhouden. Hierdoor dient Medikinet CR niet zonder voedsel te worden ingenomen.

Medikinet CR bestaat uit een deel met directe afgifte (50% van de dosis) en een deel met gereguleerde afgifte (50% van de dosis). Medikinet CR 10 mg geeft dus 5 mg methylfenidaat hydrochloride direct vrij en 5 mg methylfenidaat hydrochloride 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 op voor een periode van ca. 8 uur,

wat overeenkomt met een schooldag en niet een hele dag (zie rubriek 5.2). Medikinet CR 20 mg, bijvoorbeeld, kan daarom in de plaats komen van 10 mg bij het ontbijt plus 10 mg bij de lunch van een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride.

Patiënten die al methylfenidaat hydrochloride gebruiken:

indien zij al ingesteld zijn op een conventionele vorm van methylfenidaat hydrochloride, kunnen zij overstappen naar een Medikinet CR capsule met een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering.

Medikinet CR dient niet te laat in de ochtend ingenomen te worden aangezien het slaapstoornissen kan veroorzaken.

Echter, als het effect van het geneesmiddel te vroeg in de avond afneemt, kunnen gedragsstoornissen terugkomen.

Een kleine dosis van een conventionele vorm van 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 een conventionele vorm van methylfenidaat.

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

Behandeling met Medikinet CR dient afgebroken te worden in het geval dat een additionele late dosis van een conventionele vorm van methylfenidaat nodig is, tenzij dezelfde extra dosis eveneens nodig was voor een doseringsregime van een conventionele behandeling van dezelfde ontbijt-/lunchdoseringsregime.

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

Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn er ook andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat-bevattende producten beschikbaar.

De maximale dagelijkse dosering van methylfenidaathydrochloride is 60 mg.

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

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

Dosisreductie en staken van de behandeling

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.

Volwassenen

Medikinet CR 5 mg is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Ouderen

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

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Medikinet CR wordt 's morgens **tijdens** of **na het ontbijt** 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 vooral 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 monoamine oxidase (MAO)-remmers of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen wegens risico van een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- 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 van of voorgeschiedenis met ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis die niet goed onder controle is
- Reeds bestaande cardiovasculaire stoornissen, inclusief ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, 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
- An-aciditeit van de maag met pH >5,5 in de anamnese; tijdens behandeling met H₂-receptorblokkers of met antacida

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met methylfenidaat is niet bij alle kinderen met ADHD geïndiceerd en het besluit om het geneesmiddel te gebruiken moet zijn gebaseerd op een zeer grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd (6 - 18 jaar).

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

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van methylfenidaat zijn in gecontroleerde klinische onderzoeken niet systematisch beoordeeld. De behandeling met methylfenidaat mag niet voor onbepaalde tijd zijn en dat is ook niet nodig. Behandeling met methylfenidaat wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestopt. Patiënten die langdurig worden behandeld (dat wil zeggen langer dan 12 maanden) moeten in overeenstemming met de richtlijn in rubrieken 4.2 en 4.4 zorgvuldig en voortdurend worden gecontroleerd op cardiovasculaire status, groei, eetlust, ontwikkeling van *de novo* en/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, ontwenningsverschijnselen en overmatige dwangmatige herhaling.

De arts die bij patiënten met ADHD kiest voor gebruik van methylfenidaat gedurende langere tijd (langer

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

Gebruik door volwassenen

Medikinet CR 5 mg is niet geregistreerd voor gebruik bij volwassenen met ADHD. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld.

Gebruik door ouderen

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

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

Methylfenidaat mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. 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 hartfalen, onverklaarbaar overlijden of ventriculaire 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 wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitations, pijn op de borst na inspanning, niet-verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met methylfenidaat moeten onmiddellijk een specialistische 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. 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 de kinderarts (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 sommigen structurele cardiale afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden, plotseling overlijden gemeld. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zichzelf al een verhoogd risico van plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulantia niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, 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 die aanduiden 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 mate van verdenking, 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. In geval van acute psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat niet gegeven worden, behalve als de voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moeten bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd. 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 kinderen en adolescenten zonder psychotische ziekten of manie in de voorgeschiedenis kunnen door methylfenidaat bij de gebruikelijke doses worden veroorzaakt. Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of er een mogelijk causaal verband is met het gebruik van methylfenidaat. 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, bij elk bezoek en daarna minimaal eens per 6 maanden 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 of 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. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Gilles de la Tourette bij kinderen moet aan het gebruik van methylfenidaat voorafgaan. Patiënten moeten tijdens de behandeling met methylfenidaat regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics. Bij elke aanpassing van de dosis en daarna minimaal eens per 6 maanden of bij elk bezoek moet controle hierop plaatsvinden.

Angst, agitatie of spanning

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

Vormen van een bipolaire stoornis

Speciale voorzichtigheid is geboden bij gebruik van 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 wat betreft suïcide, bipolaire stoornissen en depressie. Een zorgvuldige aanhoudende controle is bij deze patiënten essentieel (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 matige afname van de gewichtstoename en een groeiachterstand gemeld.

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

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

Epileptische aanvallen

Methylfenidaat 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.

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het risico op recreatief gebruik, 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 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 oppositional-defiant disorder (ODD) of een gedragsstoornis en een bipolaire stoornis) en met eerder of huidig alcohol/drugsmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel instabiele 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

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

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

Hulpstof: sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose: patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 kan remmen van cumarine-bevattende anticoagulantia, van anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonine-heropnameremmers). 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. Daarom is het raadzaam om tijdens de behandeling geen alcohol te nuttigen.

Gebruik met gehalogeneerde anesthetica

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

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

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

Medikinet CR dient niet samen met H₂-receptorblokkerende stoffen 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

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen. In spontane verslagen van ziektegevallen is neonatale cardiorespiratoire toxiciteit, met name foetale tachycardie en ademnood, gemeld.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is alleen 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 of 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.

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. Medikinet CR kan een matige invloed op de rijvaardigheid en op het gebruik van machines hebben. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moeten het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen, ze 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, die in de postmarketingfase spontaan zijn gemeld bij gebruik van Medikinet CR en die zijn gemeld bij andere samenstellingen van methylfenidaathydrochloride. Als de frequenties van de bijwerkingen van Medikinet CR 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 niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden berekend)

Systeem orgaan	Bijwerking
	Frequentie

klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		naso-faryngitis				
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen					anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura	Pancytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelighedsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties			
Stofwisselings- en voedingsstoornissen*		anorexia, verminderde eetlust, matige afname van de gewichtstoename en de lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnolentie)	sedatie, tremor		convulsies, choreo-athetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek Neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de	cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale

					meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere werkzame stoffen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk).	occlusie), grand mal convulsies*, migraine
Psychische stoornissen*	slapeloosheid, nervositeit	anorexia, aantasting labiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag	psychotische stoornissen*, auditieve, visuele en tactiele hallucinaties*, boosheid, suïcidale ideatie*, stemmingsverandering, stemmingswisselingen, rusteloosheid, huilerigheid, tics*, toename van reeds bestaande tics of van het Gilles-de-la-Tourettesyndroom*, hypervigilantie, slaapstoornis	manie*, desoriëntatie, libidostoornis	zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard, abnormale gedachten, apathie, repetitief gedrag, overconcentratie	waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, logoroe. Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij samenstellingen met directe afgifte
Oogaandoeningen			diplopie, wazig zien	problemen met de visuele accommodatie, mydriasis, visusstoornis		
Hartaandoeningen*		aritmie, tachycardie, hartkloppingen	pijn op de borst	angina pectoris	hartstilstand, myocardinfarct	supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasys-

						tolen, extrasys- tolen
Bloedvat- aandoen- ingen*		hypertensie			cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou, Raynaud- fenomeen	
Ademha- lingsstelsel-, borstkas- en mediasti- numaan- doeningen		hoesten, faryngolaryn- geale pijn	dyspneu			
Maagdarm- stelselaan- doeningen		buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten, braken (Deze symptomen komen meestal voor aan het begin van de behandeling en kunnen versterkt worden door gelijktijdige inname van voedsel), droge mond.	obstipatie			
Lever- en galaan- doeningen			Hogere leverenzym- waarden		afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma	
Huid- en onderhuid- aan- doeningen		alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria	angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen	hyperhi- drose, maculaire huiduit- slag, erytheem	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum	droge huid
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel aan- doeningen		artralgie	myalgie, spiertrekkingen		spierkram- pen	
Nier- en urinegeweg-			hematurie			

aan- doeningen						
Voortplant- ingsstelsel- en borstaan- doeningen					gynaeco- mastie	erectiele disfunctie
Algemene aan- doeningen en toedienings- plaats- stoornissen		pyrexie, groeiachter- stand bij langdurig gebruik door kinderen*	pijn op de borst, vermoeidheid		plotseling cardiaal overlijden	borstklach- ten, hyperpy- rexie
Onder- zoeken		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	

*Zie rubriek 4.4

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met het vertraagd vrijkomen van methylfenidaat uit Medikinet CR.

Tekenen en symptomen

Een acute overdosis kan, voornamelijk als gevolg van overstimulatie van het centrale 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 met Medikinet CR.

De behandeling bestaat uit de juiste ondersteunende maatregelen.

De patiënt moet worden beschermd tegen het zichzelf aandoen van letsel en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. Als de tekenen en symptomen niet te ernstig zijn en als de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden gelegeerd door het opwekken van braken of door maagspoeling. Voordat een maagspoeling wordt verricht, moeten de eventueel aanwezige agitatie en epileptische aanvallen onder controle zijn en moeten de luchtwegen worden beschermd. Andere maatregelen voor ontgiftiging van de maag zijn onder meer toediening van geactiveerde kool en een purgeermiddel. In geval van ernstige intoxicatie kan 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 methylfenidaat hydrochloride is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: N06BA04

Werkingsmechanisme

Methylfenidaat heeft een mild CNS stimulerende werking met een 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 aan cortex stimulering en mogelijk aan stimulering van het reticulair activerend systeem.

De wijze waarop methylfenidaat effect uitoefent op geest en gedrag bij kinderen is niet goed vastgesteld, en evenmin hoe dit samenhangt met de conditie van het centraal 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.

Methylfenidaat is een racemisch mengsel van d- en l-threo enantiomeren van methylfenidaat. De d-enantiomeer is farmacologisch sterker werkzaam dan de l-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaspiegel na inname van Medikinet CR verloopt in twee fasen; in het begin een scherpe opgaande curve gelijk aan die van conventionele methylfenidaathydrochloride tabletten, 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 met verlengde 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.

Medikinet CR combineert de voordelen van snelle werking met een lang aanhoudende plateau-waarde.

De volgende farmacokinetische parameters zijn gemeten na eenmalige inname van Medikinet CR 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 ongeveer 1,5 uur. Er is geen verschil in beschikbaarheid van Medikinet CR tussen een gewoon of calorierijk ontbijt. De plasmacurves zijn gelijk voor wat betreft snelheid en mate van absorptie.

Het is noodzakelijk om Medikinet CR 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. Toediening zonder voedsel heeft een risico 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. Medikinet CR kan daarom worden ingenomen als intacte capsule of de capsule kan worden geopend, de inhoud gestrooid op appelmoes of ander zacht voedsel en onmiddellijk zonder kauwen worden ingeslikt.

Leeftijd

Er zijn geen gegevens over farmacokinetiek van Medikinet CR bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Systemische beschikbaarheid

Door een groot first-pass effect is de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11-51%) van de dosis.

Verdeling

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 ($2,65 \pm 1,1$ l/kg voor d-methylfenidaat en $1,8 \pm 0,9$ l/kg voor l-methylfenidaat).

Uitscheiding

Methylfenidaat wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. De gemiddelde klaring na eenmalige intraveneuze toediening is 0,565 l/u/kg ($0,40 \pm 0,12$ l/u/kg voor d-methylfenidaat en $0,73 \pm 0,28$ 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.

Er zijn geen wezenlijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat tussen kinderen met hyperkinetische aandoeningen / ADHD en gezonde volwassen vrijwilligers.

Er zijn geen gegevens over farmacokinetiek van methylfenidaat bij kinderen jonger dan 6 jaar of ouderen boven 65 jaar.

De renale excretie van ritalinezuur kan afnemen bij verminderde nierfunctie.

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

Karakteristieken bij patiënten

Er zijn geen wezenlijke verschillen in de farmacokinetiek van methylfenidaat bij hyperactieve kinderen en gezonde volwassen vrijwilligers.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

In levenslang carcinogeniteitsonderzoek 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 werd bij maternaal toxische doses bij ratten opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (met daarin sucrose en maïszetmeel)

methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)

Talk

Triethylcitraat

Polyvinylalcohol

Macrogol 3350

Polysorbaat 80

Natriumhydroxide

Natriumlaurylsulfaat

Simeticon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Methylcellulose

Sorbinezuur

Indigokarmijn, aluminiumlak (E132)

Capsule-omhulsel:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

Gezuiverd water

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

Verpakkingen van 20, 30 of 50 capsules met gereguleerde afgifte, hard in heldere PVC/PVdC blisterverpakkingen met hitte gesloten aan aluminium folie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Duitsland

Tel: 0049(0)2371 937-0

e-mail: info@medice.de

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

Medikinet CR 5 mg, capsule met gereguleerde afgifte, hard

RVG 108026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 februari 2011

Datum van laatste hernieuwing: 11 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8: 25 juni 2015