SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Equasym XR 10 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.
Equasym XR 20 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.
Equasym XR 30 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.
Equasym XR 40 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.
Equasym XR 50 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.
Equasym XR 60 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 10 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 8,65 mg methylfenidaat.

Iedere capsule bevat 20 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 17,30 mg methylfenidaat.

Iedere capsule bevat 30 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 25,94 mg methylfenidaat.

Iedere capsule bevat 40 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 34,59 mg methylfenidaat.

Iedere capsule bevat 50 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 43,24 mg methylfenidaat.

Iedere capsule bevat 60 mg methylfenidaathydrochloride, overeenkomend met 51,89 mg methylfenidaat.

Hulpstoffen met bekend effect:
45 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 10 mg
90 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 20 mg
135 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 30 mg
180 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 40 mg
225 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 50 mg
270 mg sucrose/capsule voor Equasym XR 60 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Equasym XR 10 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtig donkergroene cap bedrukt met "S544" in het wit en een witte ondoorzichtige romp met "10 mg" in het zwart.
Equasym XR 20 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtig blauwe cap bedrukt met "S544" in het wit en een witte ondoorzichtige romp met "20 mg" in het zwart.
Equasym XR 30 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtig roodachtig bruine cap bedrukt met "S544" in het wit en een witte ondoorzichtige romp met "30 mg" in het zwart.
Equasym XR 40 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtige ivoorgele cap bedrukt met "S544" in het zwart en een witte ondoorzichtige romp met "40 mg" in het zwart.
Equasym XR 50 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtige paarse cap bedrukt met "S544" in het wit en een witte ondoorzichtige romp met "50 mg" in het zwart.
Equasym XR 60 mg capsule: De capsule heeft een ondoorzichtige witte cap bedrukt met "S544" in het zwart en een witte ondoorzichtige romp met "60 mg" in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in gevallen waarbij uitsluitend remediërende 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 volgens de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen van de ICD-10 en op basis van een volledige anamnese of 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 gedragssyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen als een chronische voorgeschiedenis van 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 dit syndroom 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 doorgaans noodzakelijk. Daar waar alleen remediërende 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 volgens de richtlijnen voor voorschrijven/diagnostiek moet het gebruik van methylfenidaat altijd op deze manier plaatsvinden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Equasym XR wordt gedeeltelijk direct afgegeven (30% van de dosis) en gedeeltelijk vertraagd afgegeven (70% van de dosis). Daardoor wordt met Equasym XR 10 mg een directe afgifte van 3 mg en een vertraagde afgifte van 7 mg methylfenidaathydrochloride bereikt. Het gedeelte dat van iedere dosis gereguleerd wordt afgegeven is bedoeld voor het handhaven van een behandelingsrespons gedurende de middag, zodat een dosis midden op de dag niet nodig is. Het is bedoeld om te zorgen voor therapeutische plasmaspiegels gedurende een periode van ongeveer 8 uur die overeenkomt met de schooldag en niet de gehele dag (zie rubriek 5.2 "Farmacokinetische eigenschappen"). Bijvoorbeeld: 20 mg Equasym XR is bedoeld in plaats van 10 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte bij het ontbijt en 10 mg hiervan bij de lunch.

Pediatrische patiënten (Kinderen (vanaf 6 jaar) en adolescenten)

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

Screening voorafgaand aan de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk dat er bij de uitgangssituatie een beoordeling plaatsvindt van de cardiovasculaire status van de

patiënt, inclusief bloeddruk en hartfrequentie. In de uitgebreide anamnese moeten ook gelijktijdig toegediende geneesmiddelen comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen in heden en verleden en plotse hartdood/onverklaard overlijden in de familiegeschiedenis worden opgenomen. Voorafgaand aan de behandeling moet 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 dosisaanpassing 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 moet bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek worden gecontroleerd.

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

Dosistitratie

Bij het begin van de behandeling met methylfenidaat is een zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk. Bij dosistitratie moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart. Dit kan in het algemeen worden bereikt door, in verdeelde doses, gebruik te maken van een vorm met onmiddellijke afgifte. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt één- of tweemaal daags 5 mg (bijvoorbeeld bij het ontbijt en bij de lunch). Aan de hand van de waargenomen tolerantie en de mate van effectiviteit kan, indien noodzakelijk, de dosering wekelijks worden verhoogd in stappen van 5 – 10 mg. 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 Equasym XR 10 mg worden gebruikt in plaats van tweemaal daags 5 mg methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte.

De maximale dagelijkse dosering bedraagt 60 mg methylfenidaathydrochloride.

Voor doseringen die met deze sterkte niet mogelijk of praktisch zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel en andere methylfenidaat bevattende producten beschikbaar.

Patiënten die op dit moment methylfenidaat gebruiken

Patiënten die zijn ingesteld op methylfenidaathydrochloride met onmiddellijke afgifte kunnen worden overgezet op een in milligrammen equivalente dagelijkse dosering van Equasym XR.

Equasym XR dient niet te laat in de ochtend te worden ingenomen daar dit slaapstoornissen kan veroorzaken. Wanneer het effect van het geneesmiddel te snel aan het einde van de middag of in de avond afneemt, kan verstoord gedrag en/of niet in slaap kunnen vallen terugkomen. Een kleine dosis laat op de dag van een methylfenidaathydrochloridetablet met onmiddellijke afgifte kan dit probleem helpen oplossen. In dat geval zou men kunnen overwegen dat adequate symptoomcontrole bereikt zou kunnen worden met een regime van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De voor- en nadelen van een kleine dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte in de avond versus problemen met in slaap vallen dienen te worden overwogen.

De behandeling met Equasym XR dient niet te worden voortgezet, indien aan het eind van de dag een aanvullende dosis nodig is van methylfenidaat met onmiddellijke afgifte, tenzij vaststaat dat eenzelfde aanvullende dosis ook noodzakelijk was bij een conventionele behandeling met eenzelfde dosis methylfenidaat met onmiddellijke afgifte verdeeld over het ontbijt en de lunch. Een doseringsregime met de laagste totale dagelijkse dosis, waarmee voldoende controle van de symptomen wordt bereikt, dient te worden aangehouden.

Equasym XR dient 's ochtends voor het ontbijt te worden ingenomen.
De capsules kunnen in het geheel met wat vloeistof worden ingenomen. Het is ook mogelijk om de capsule te openen en de inhoud van de capsule te strooien over een kleine hoeveelheid (eetlepel) appelmoes; dit mag niet worden bewaard voor later gebruik en inname dient direct te gebeuren. Na de inname van de bestrooide appelmoes moet wat vloeistof, bijvoorbeeld water, worden gedronken. De capsule en de inhoud van de capsule dient niet te worden geplet of te worden gekauwd.

Langdurig gebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten
De veiligheid en werkzaamheid bij 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 het gebruik van methylfenidaat te onderbreken om de toestand van het kind te beoordelen (bij voorkeur tijdens schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Dosisreductie en staken van de behandeling

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

Volwassenen

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

Ouderen

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.

4.3 Contra-indicaties

Equasym XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Tijdens behandeling met niet-selectieve irreversibele MAO-remmers (monoamineoxidaseremmers) of binnen minimaal 14 dagen na stoppen van het gebruik van deze geneesmiddelen, wegens risico een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5)
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, psychotische symptomen, ernstige stemmingsstoornissen, manie, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Diagnose of voorgeschiedenis van ernstige en episodische (type I) 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 kanalopathie (stoornis veroorzaakt door een disfunctie van de ionenkanalen)
- Reeds bestaande cerebrovasculaire stoornissen, cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief vasculitis of beroerte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De veiligheid en werkzaamheid bij 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, en 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, 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 regelmatig 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 het gebruik van methylfenidaat te onderbreken om de toestand van het kind te beoordelen (*bij voorkeur tijdens schoolvakanties*). De verbetering kan aanhouden wanneer het gebruik van het geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt gestaakt.

Gebruik door volwassenen

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

Gebruik door ouderen

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

Gebruik door kinderen jonger dan 6 jaar

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

Cardiovasculaire status

Bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulantia moet een zorgvuldige anamnese worden afgenomen (inclusief een

beoordeling van de familiegeschiedenis op plotse hartdood, onverklaard overlijden of maligne aritmie) en moet een lichamelijk onderzoek voor het bepalen van de aanwezigheid van een hartziekte plaatsvinden. Ook moet nader gespecialiseerd onderzoek worden gedaan op hartziekten als de initiële bevindingen op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte wijzen. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals palpitaties, pijn op de borst na inspanning, niet verklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens een 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 deze patiënten vaker veranderingen van meer dan 10 mmHg in systolische en diastolische bloeddruk doormaakten dan de controlegroep. 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 gecontroleerd. De bloeddruk en de hartfrequentie moeten bij elke dosisaanpassing 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 'Contra-indicaties').

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

Bij gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel is bij gebruikelijke doses bij kinderen, van wie 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 kinderen of adolescenten die bekend zijn met structurele cardiale afwijkingen, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen waardoor zij gevoeliger kunnen zijn voor de sympathicomimetische effecten van een stimulans.

Misbruik en cardiovasculaire voorvallen

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

Cerebrovasculaire stoornissen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met methylfenidaat gecontra-indiceerd is. Patiënten met extra risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen) moeten nadat behandeling met methylfenidaat is gestart bij elk bezoek op neurologische klachten 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. In geval van nieuw optredende psychische symptomen of bij verergering van een reeds bestaande psychische aandoening mag methylfenidaat alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van reeds bestaande psychische stoornissen moet bij elke dosisaanpassing 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 worden behandeld met methylfenidaat moeten bij aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en daarna minimaal eens per 6 maanden en bij elk bezoek zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van of op verergering van agressief gedrag of vijandigheid. Bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren, moet de arts de noodzaak van aanpassing van het behandelregime beoordelen, waarbij men er rekening mee dient te houden dat zowel opwaartse als neerwaartse titratie toepasselijk kan zijn. Onderbreking van de behandeling kan eveneens worden overwogen.

Suïcidale neigingen

Patiënten met suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag tijdens behandeling van ADHD moeten onmiddellijk door hun arts worden onderzocht. 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 het optreden of verergering van motorische en verbale tics. Ook is melding gemaakt van verergering van het gilles-de-la-tourettesyndroom. De familiegeschiedenis moet worden beoordeeld, en een klinische evaluatie van tics of het gilles-de-la-tourettesyndroom 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 dosisaanpassing 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 dosisaanpassing 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

Voorzichtigheid is met name 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) uit zorg over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaan aan het starten van de behandeling met methylfenidaat moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen afdoende worden gescreend om te bepalen of zij een verhoogd risico hebben op 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 dosisaanpassing 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 zijn een matig verminderde 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 gecontroleerd: de lengte, het gewicht en de eetlust moeten minimaal eens per 6 maanden worden bijgehouden op een groeikaart. Bij patiënten bij wie de verwachte groei in lengte of gewicht achterblijft, kan het noodzakelijk zijn de behandeling te onderbreken.

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 zonder 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

Er is melding gemaakt van langdurige en pijnlijke erecties die in verband werden gebracht met producten die methylfenidaat bevatten, deze traden vooral op bij een verandering in het behandelingsschema voor methylfenidaat. Patiënten die abnormaal aanhoudende of frequente en pijnlijke erecties krijgen, moeten onmiddellijk medische hulp inroepen.

Misbruik, verkeerd gebruik en gebruik voor ontspanning

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

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 bij 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 oppositioneel-opstandige stoornis of gedragsstoornis en bipolaire stoornis) en met eerder of huidig alcohol/drugsmisbruik. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel onstabiele patiënten, zoals patiënten met een geschiedenis van drugs- of alcoholverslaving, omdat deze patiënten de dosis op eigen initiatief zouden kunnen verhogen.

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

Staken van de behandeling

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

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

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.

Vermoeidheid

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

Hulpstoffen

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

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

Kiezen voor welk methylfenidaatpreparaat

De keuze voor de juiste formulering van 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 product bevat methylfenidaat en dit kan bij laboratoriumtests op amfetaminen een vals-positieve uitslag geven, met name bij een immunoassay-screeningstest.

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

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 geneesmiddelen 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 van cumarinebevattende anticoagulantia, anticonvulsiva (zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon) en sommige antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers) kan remmen. 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 coumarine).

Farmacodynamische interacties

Antihypertensiva

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

Gebruik met geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen

Bij patiënten die worden behandeld met methylfenidaat is voorzichtigheid geboden bij gebruik van een ander geneesmiddel dat ook de bloeddruk kan verhogen (zie ook de paragrafen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4 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. Daarom is het raadzaam om tijdens behandeling met methylfenidaat geen alcohol te gebruiken.

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

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met methylfenidaat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet worden gewaarschuwd voor deze mogelijke bijwerkingen en moet het advies krijgen dat wanneer deze bijwerkingen zich voordoen, mogelijk gevaarlijke activiteiten moeten vermeden worden, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In de tabel hieronder zijn alle bijwerkingen gemeld die zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek met Equasym XR en spontaan in de postmarketingfase en bij andere methylfenidaathydrochloride formuleringen. Als de frequenties van de bijwerkingen van Equasym XR en die van de methylfenidaatformulering van elkaar verschilden, werd de hoogste frequentie van beide gegevensbestanden gebruikt.

De frequentie wordt als volgt uitgedrukt: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	naso-faryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden:	anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura
Niet bekend:	pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	overgevoeligheidsreacties als angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties, auriculaire zwelling, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen, urticaria, pruritus, huiduitslag en erupties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen*	
Vaak:	anorexia, verminderde eetlust, matig–ernstig achterblijvende gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen*
Psychische stoornissen*	
Zeer vaak:	slapeloosheid, nervositeit
Vaak:	anorexia, affectlabiliteit, agressie*, agitatie*, angst*, depressie*, prikkelbaarheid, abnormaal gedrag, bruxisme**
Soms:	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
Zelden:	manie*, desoriëntatie, libidostoornis, obsessief-compulsieve stoornis (inclusief trichotillomanie en dermatillomanie)
Zeer zelden:	zelfmoordpoging (inclusief geslaagde zelfmoord)*, depressieve stemming van voorbijgaande aard*, abnormale gedachten, apathie
Niet bekend:	waanvoorstellingen*, gedachtestoornissen*, verwardheid, verslaving, spraakzucht
Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving, vaker bij preparaten met directe afgifte (frequentie niet bekend)	
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, overmatige slaperigheid (somnolentie)
Soms:	sedatie, tremor
Zeer zelden:	convulsies, choreoathetotische bewegingen, reversibel ischemisch neurologisch gebrek, neuroleptisch maligne syndroom (NMS; de meldingen waren slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen de patiënten ook andere geneesmiddelen, dus de rol van methylfenidaat hierbij is onduidelijk).
Niet bekend:	cerebrovasculaire stoornissen* (inclusief vasculitis, hersenbloedingen, cerebrovasculaire accidenten (CVA), cerebrale artritis, cerebrale occlusie), grand mal convulsies*, migraine, dysfemie
Oogaandoeningen	
Soms:	diplopie, wazig zien, droog oog***
Zelden:	problemen met de visuele accommodatie, mydriase, visusstoornis
Niet bekend:	verhoogde intraoculaire druk, glaucoom
Hartaandoeningen	
Vaak:	aritmie, tachycardie, hartkloppingen
Soms:	pijn op de borst
Zelden:	angina pectoris
Zeer zelden:	hartstilstand, myocardinfarct

Niet bekend:	supraventriculaire tachycardie, bradycardie, ventriculaire extrasystolen, extrasystolen
Bloedvataandoeningen*	
Vaak:	hypertensie
Zeer zelden:	cerebrale artritis en/of occlusie, perifere kou, Raynaud-fenomeen
Niet bekend:	contusie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	hoesten, faryngolaryngeale pijn
Soms:	dyspneu
Niet bekend:	epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	buikpijn, diarree, misselijkheid, maagklachten en braken, droge mond
Soms:	obstipatie
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	hogere leverenzymwaarden
Zeer zelden:	afwijkende leverfunctie, inclusief hepatisch coma
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	alopecia, pruritus, huiduitslag, urticaria
Soms:	angioneurotisch oedeem, bulleuze aandoeningen, exfoliatieve aandoeningen
Zelden:	hyperhidrose, maculaire huiduitslag, erytheem
Zeer zelden:	erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, erythema fixatum
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	artralgie
Soms:	myalgie, spiertrekkingen
Zeer zelden:	spierkrampen
Niet bekend:	trismus**
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	hematurie
Niet bekend:	incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden:	gynaecomastie
Niet bekend:	priapisme, erectie verhoogd en langdurige erectie*, erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	pyrexie, groeiachterstand bij langdurig gebruik door kinderen*
Soms:	pijn op de borst, vermoeidheid
Zeer zelden:	plotseling cardiaal overlijden*

Niet bekend:	borstklachten, hyperpyrexie
Onderzoeken	
Vaak:	veranderingen in de bloeddruk en de hartfrequentie (gewoonlijk een stijging)*, gewichtsverlies
Soms:	hartgeruis*, verhoogde leverenzymwaarde
Zeer zelden:	verhoogde alkalische fosfatasewaarde in bloed, verhoogde bilirubinewaarde in bloed, lagere trombocytentelling, abnormale telling witte bloedcellen

*Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'
** Op basis van de frequentie die is berekend in onderzoeken naar ADHD bij volwassenen (er werden geen gevallen gemeld in de pediatrische onderzoeken)
*** De frequentie berust op gegevens uit klinische onderzoeken met volwassenen en niet op gegevens uit klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten; kan ook met betrekking tot kinderen en adolescenten relevant zijn

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

Klachten 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, psychose, zweten, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, hartkloppingen, cardiale aritmieën, hypertensie, mydriase 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 zelfverwonding en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. Als de klachten en symptomen niet te ernstig zijn en als de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden geleegd 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 ontgifting van de maag zijn onder meer toediening van geactiveerde kool en een purgeermiddel. In geval van ernstige intoxicatie moet een zorgvuldig getitreerde dosis benzodiazepine worden gegeven voordat een maagspoeling wordt verricht.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, psychostimulantia en middelen die worden gebruikt bij ADHD en nootropica, centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06BA04.

Werkingsmechanisme

Equasym XR heeft een licht stimulerende werking op het CZS, met een meer uitgesproken effect op de psychische dan op de motorische activiteiten. Het werkingsmechanisme bij de mens is nog niet helemaal bekend, maar er wordt aangenomen dat de effecten zijn toe te schrijven aan corticale stimulatie en mogelijk aan stimulatie van het reticulair activerend systeem.

In een hoofdonderzoek met 327 gerandomiseerde proefpersonen ontvingen 318 proefpersonen tussen de 6 en 12 jaar tenminste één dosis van de studiemedicatie. De resultaten van de IOWA beoordelingsschaal van Conner, het door de onderwijzers gedurende de schooldag beoordeelde primaire eindpunt voor wat betreft effectiviteit, lieten voor de per protocol behandelde patiënten de volgende resultaten zien (279 patiënten behandeld gedurende 21 dagen):

	Placebo (N=39)[a]	Methylfenidaat met onmiddellijke afgifte (N=120)[b]	Equasym XR (N=120)
Gemiddeld uitgangsniveau (standaarddeviatie)	6,0 (3,64)	6,1 (3,74)	5,8 (3,59)
Dag 21/Staken toediening			
Kleinste kwadratengemiddelde (standaardfout)	7,7 (0,50)	4,3 (0,29)	4,5 (0,29)
95% betrouwbaarheidsinterval (CI)	6,69, 8,66	3,71, 4,84	3,98, 51,0
Verschil t.o.v. placebo	-	-3,4	-3,1
95% CI voor het verschil	-	-4,53, -2,26	-4,26, -2,00
P-waarde[c]	-	<0,001	<0,001
Verschil t.o.v. methylfenidaat met onmiddellijke afgifte	-	-	-0,3
Lagere limiet 97,5% CI voor het verschil	-	-	-1,06

[a] N=38 op dag 7; [b] N=118 op dag 7; [c] De behandelde groepen werden vergeleken door middel van ANCOVA covariantie analyse, met effect van de behandeling en uitgangsniveau als covarianten.

In tegenstelling tot deze resultaten voor de primaire effectiviteit bepaling, werden voor de secundaire effectiviteit variabele van de Parent IOWA Conner's beoordelingsschaal verschillen waargenomen tussen de groepen die werden behandeld met Equasym XR en methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. Dit berustte op beoordelingen later op de avond; dit duidt erop dat later op de dag de werkzaamheid van Equasym XR afneemt, ten opzichte van tweemaal daags methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. Zie ook rubriek 5.2 ("Farmacokinetische eigenschappen") en rubriek 4.2 ("Dosering en wijze van toediening").

Het mechanisme waarmee Equasym XR bij kinderen effecten uitoefent op de psyche en het gedrag is nog niet geheel vastgesteld, noch is er een duidelijk bewijs dat aantoont hoe deze effecten gerelateerd zijn aan de conditie van het CZS. Aangenomen wordt dat het de heropname van norepinefrine en dopamine in het presynaptische neuron remt en dat het de afgifte van deze monoamines in de synaptische ruimte doet stijgen. Equasym XR is een racemisch mengsel van de *d*- en *l-threo*-enantiomeren van methylfenidaat. De *d*-enantiomeer is farmacologisch meer actief dan de *l*-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Equasym XR heeft een plasmaprofiel waaruit blijkt dat het actieve bestanddeel in twee fasen vrijkomt, met een aanvankelijk steile, stijgende helling die vergelijkbaar is met methylfenidaat met onmiddellijke afgifte, en een tweede stijgend gedeelte na ongeveer 3 uur, gevolgd door een geleidelijke vermindering.

De maximale plasmaconcentraties van ongeveer 40 nmol/liter (11 ng/ml) worden gemiddeld één tot twee uur na toediening van 0,30 mg/kg bereikt. De maximale plasmaconcentraties kunnen per persoon echter aanzienlijk verschillen.

Na 1,5 uur varieerden de concentraties van 3,2 tot 13,3 ng/ml, met een gemiddelde van 7,7 ng/ml. Bij de meeste proefpersonen resulteerde 4,5 uur na de dosering de tweede fase van afgifte in een tweede waargenomen maximale concentratie, waarbij de waargenomen concentraties varieerden van 4,9 tot 15,5 ng/ml, met een gemiddelde van 8,2 ng/ml. De toediening van een vorm met verlengde afgifte tijdens het ontbijt, in plaats van twee tabletten met onmiddellijke afgifte (bij ontbijt en lunch), kan van methylfenidaat de dalwaarde voor de lunch en de piek na de lunch verminderen en aan het einde van de schooldag kunnen de plasmaspiegels lager zijn. Gegevens uit klinisch onderzoek duiden erop dat, vergeleken met een conventionele behandeling (directe afgifte) met methylfenidaat, de afwijkende farmacokinetische profielen bij sommige patiënten gedurende de dag kunnen leiden tot een afwijkend gedragspatroon en verminderde symptoomcontrole. Met name in de late middag en vroeg op de avond kan er sprake zijn van een vermindering in de controle van de symptomen (zie rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen"). Bij het bepalen van de individuele behoeften dient met deze verschillen rekening te worden gehouden.

Zowel het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) als de maximale plasmaconcentratie zijn proportioneel aan de toegediende hoeveelheid.

Effecten van voedsel

Gelijktijdige inname met voedsel met een hoog vetgehalte vertraagt de absorptie (T_{max}) met ongeveer 1 uur en verhoogt de maximale concentratie (C_{max}) met ongeveer 30% en de geabsorbeerde hoeveelheid (AUC) met ongeveer 17%.

Toediening korrels

De C_{max}, T_{max} en AUC na toediening van de korrelige inhoud van Equasym XR capsules zijn gelijk (bio-equivalent) aan die van de intacte capsule. De Equasym XR capsules kunnen daarom in hun geheel worden doorgeslikt of de capsule kan worden opengemaakt en de inhoud kan worden gestrooid over wat appelmoes of ander gelijksoortig zacht voedsel; dit mengsel dient meteen, zonder kauwen, doorgeslikt te worden.

Leeftijd

Bij kinderen jonger dan 7 jaar is de farmacokinetiek van Equasym XR niet onderzocht.

Systemische beschikbaarheid

Door een sterk first-pass metabolisme bedraagt de systemische beschikbaarheid ongeveer 30% (11 tot 51%) van de dosis.

Distributie

In het bloed worden methylfenidaat en de metabolieten daarvan verspreid in het plasma (57%) en de rode bloedcellen (43%). Methylfenidaat en zijn metabolieten binden zich slechts in geringe mate aan plasma-eiwitten (10 tot 33%). Het schijnbare distributievolume is berekend op ongeveer 13,1 liter/kg.

Eliminatie

Methylfenidaat wordt uit het plasma uitgescheiden met een gemiddelde halveringstijd van twee uur en de berekende gemiddelde systemische klaring is 10 liter/u/kg.

Binnen 48 tot 96 uur wordt 78 tot 97% van de toegediende dosis met de urine uitgescheiden en 1 tot 3% in de vorm van metabolieten in de feces.

Het overgrote deel van de dosis wordt als 2-fenyl-2-piperidylazijnzuur (PPAA, 60 tot 86%) met de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

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

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

Ontwikkeling van het embryo/de foetus tijdens de zwangerschap

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:

Suikerbolletjes (Sucrose, Maïszetmeel)
Povidon K29 tot K32
Doorzichtige Opadry YS-1-7006 (hypromellose, macrogol 400 en macrogol 8000)
Waterige dispersie van ethylcellulose
Dibutylsebacaat

Capsule omhulsel

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Alleen 10 mg capsules: indigokarmijn (E132), ijzeroxidegeel (E172)
Alleen 20 mg capsules: indigokarmijn (E132)
Alleen 30 mg capsules: indigokarmijn (E132), ijzeroxiderood (E172)
Alleen 40 mg capsules: ijzeroxidegeel (E172)
Alleen 50 mg capsules: indigokarmijn (E132), ijzeroxiderood (E172)

Witte drukinkt (alleen 10, 20, 30 en 50 mg capsules)

Shellak
Propyleenglycol
Natriumhydroxide
Povidon K16
Titaandioxide (E171)

Zwarte drukinkt

Schellak glazuur 45% (20% veresterd) in ethanol
Propyleenglycol
Ammoniumhydroxide 28%
Zwart ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige of ondoorzichtige PVC/Aclar blisterverpakkingen; deklaag rugzijde van aluminiumfolie en een afsluitende deklaag van vinyl.

Verpakkingsgrootten voor 10, 20, 30 mg
10 harde capsules met gereguleerde afgifte
28 harde capsules met gereguleerde afgifte
30 harde capsules met gereguleerde afgifte
60 harde capsules met gereguleerde afgifte
100 harde capsules met gereguleerde afgifte (alleen 10 mg en 20 mg capsules)

Verpakkingsgrootten voor 40, 50, 60 mg
28 harde capsules met gereguleerde afgifte
30 harde capsules met gereguleerde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ierland

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

10 mg: BE423586
20 mg: BE423595
30 mg: BE423604
40mg: BE437595
50mg: BE437604
60mg: BE437613

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
10 mg, 20 mg, 30 mg – 09 juli 2012
40 mg, 50mg, 60 mg – 23 mei 2013

Datum van laatste verlenging:
10 mg, 20 mg, 30 mg - 12 januari 2018
40 mg, 50 mg, 60 mg - 12 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025