



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Concerta* 18 mg tabletten met verlengde afgifte.
Concerta* 36 mg tabletten met verlengde afgifte.
Concerta* 54 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Concerta 18 mg bevat 18 mg methylfenidaathydrochloride.
Een tablet Concerta 36 mg bevat 36 mg methylfenidaathydrochloride.
Een tablet Concerta 54 mg bevat 54 mg methylfenidaathydrochloride.
Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

- 18 mg: capsulevormige, gele tabletten met de vermelding 'alza 18' gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.
- 36 mg: capsulevormige, witte tabletten met de vermelding 'alza 36' gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.
- 54 mg: capsulevormige, bruinrode tabletten met de vermelding 'alza 54' gedrukt in zwarte inkt aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Concerta is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten als psychotherapeutische en/of pedagogische maatregelen alleen onvoldoende blijken te zijn. (Lees in het vervolg voor 'kind' ook 'adolescent'.) De diagnose moet worden gesteld aan de hand van de criteria van de DSM-IV of de richtlijnen in de ICD-10 en moet gebaseerd zijn op een volledige voorgeschiedenis en evaluatie van de patiënt. De specifieke etiologie van dit syndroom is onbekend en er is geen specifieke diagnostische test beschikbaar. Een adequate diagnose vereist het gebruik van medische en speciale psychologische, educatieve en sociale middelen. Het leergedrag kan al dan niet verminderd zijn. Het hoeft niet noodzakelijk te zijn dat alle kinderen met dit syndroom met geneesmiddelen worden behandeld. Daarom is een behandeling met Concerta niet voor alle kinderen met ADHD geïndiceerd. De beslissing om te behandelen moet worden gesteld na een grondige evaluatie van de ernst en het chronische karakter van de symptomen, in relatie tot de leeftijd van het kind.

Het gebruik van Concerta dient te worden beperkt tot patiënten die een middel nodig hebben dat, ingenomen in de ochtend, een effect heeft dat de gehele dag duurt tot aan de avond toe. Een behandelingsprogramma voor ADHD dient ook andere maatregelen te omvatten zoals psychologische, educatieve en sociale maatregelen. Stimulantia zijn niet bedoeld voor gebruik bij patiënten met symptomen als gevolg van omgevingsfactoren en/of andere primaire psychiatrische stoornissen, waaronder psychose. Passende educatieve maatregelen zijn van wezenlijk belang en een psychosociale interventie is vaak nuttig.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen: niet van toepassing.

Bejaarden: niet van toepassing.

Kinderen (vanaf 6 jaar) en adolescenten: Concerta wordt eenmaal per dag in de ochtend oraal ingenomen.

Concerta dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met wat vloeistof en mag niet worden gekauwd, gebroken of geplet (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Concerta kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

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

De dosis moet individueel worden bepaald afhankelijk van de behoefte en op geleide van de respons van de patiënt.

De dosis kan worden aangepast in stappen van 18 mg tot een maximum van 54 mg/dag eenmaal per dag in de ochtend in te nemen. In het algemeen kan de dosis eenmaal per week worden aangepast.

Patiënten niet eerder met methylfenidaat behandeld: De klinische ervaring met Concerta bij deze patiënten is beperkt (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Concerta hoeft niet bij alle patiënten met het ADHD syndroom geïndiceerd te zijn. Het gebruik van lagere doseringen van methylfenidaatformuleringen met directe afgifte kan voldoende zijn om patiënten te behandelen die niet eerder met methylfenidaat behandeld zijn. Voorzichtige dosistitratie door de behandelende arts is nodig om onnodig hoge doseringen methylfenidaat te vermijden. Voor patiënten die niet met methylfenidaat behandeld worden of voor patiënten die behandeld worden met andere stimulantia dan methylfenidaat, is de aanbevolen begindosis van Concerta 18 mg eenmaal per dag.

Patiënten onder behandeling met methylfenidaat: in tabel 1 is de aanbevolen dosis Concerta weergegeven bij patiënten die behandeld worden met methylfenidaat driemaal per dag in dosissen van 15 tot 45 mg/dag. De aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de bestaande behandeling en het klinische oordeel hierover.

TABEL 1
Aanbevolen dosisconversie van een
andere behandeling met methylfenidaat naar Concerta

Huidige dagdosis methylfenidaat	Aanbevolen dosis Concerta
5 mg methylfenidaat driemaal per dag	18 mg eenmaal per dag
10 mg methylfenidaat driemaal per dag	36 mg eenmaal per dag
15 mg methylfenidaat driemaal per dag	54 mg eenmaal per dag

Een dagelijkse dosis hoger dan 54 mg wordt niet aanbevolen.

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

Onderhoudsbehandeling/Verdere behandeling. Het gebruik van methylfenidaat op lange termijn is niet systematisch in gecontroleerde studies onderzocht. Artsen die verkiezen Concerta gedurende lange tijd voor te schrijven bij patiënten met ADHD, dienen het gebruik van het middel op lange termijn voor de individuele patiënt regelmatig opnieuw te evalueren. Dit dient te gebeuren met proefperiodes zonder medicatie om het functioneren van de patiënt zonder geneesmiddel na te gaan. De verbetering kan blijven

bestaan als het middel tijdelijk of permanent wordt stopgezet.

Vermindering van de dosis en staken van de toediening. In geval van een paradoxale verergering van de symptomen of van andere bijwerkingen, moet de dosis worden verminderd of zo nodig gestaakt. Over het algemeen wordt de behandeling met het geneesmiddel tijdens of na de puberteit gestaakt.

Kinderen (jonger dan 6 jaar): De veiligheid en werkzaamheid van Concerta bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet vastgesteld. Daarom dient Concerta niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Concerta is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor methylfenidaat of een van de hulpstoffen;
- bij patiënten met uitgesproken angst en spanning, aangezien het middel deze symptomen kan verergeren;
- bij patiënten met glaucoom;
- bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis of een diagnose van het syndroom van Gilles de la Tourette;
- bij gelijktijdige behandeling met niet-selectieve, irreversibel werkzame monoaminoxidase(MAO)remmers of gebruik hiervan in de voorafgaande twee weken (dit kan een hypertensieve crisis veroorzaken) (zie rubriek 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie);
- bij patiënten met hyperthyroïdie;
- bij patiënten met ernstige angina pectoris;
- bij patiënten met hartritme stoornissen;
- bij patiënten met ernstige hypertensie;
- bij patiënten die ernstige depressie, anorexia nervosa, psychotische symptomen of suicidale neigingen vertonen. Dit middel kan deze toestanden verslechteren;
- bij patiënten waarvan bekend is dat zij afhankelijk zijn van verslavende middelen of alcohol;
- bij zwangerschap (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding en rubriek 5.3 Preklinische veiligheidsgegevens)

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Concerta mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en de werkzaamheid van Concerta in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld.

Omdat de Concerta-tabletten niet vervormbaar zijn en in het maag-darmstelsel niet merkbaar van vorm veranderen, mag Concerta doorgaans niet worden toegediend aan patiënten met een bestaande ernstige (pathologische of iatrogene) vernauwing van het maag-darmstelsel of bij patiënten met dysfagie of met ernstige slikproblemen. Er zijn zeldzame meldingen geweest van symptomen wijzend op obstructie bij patiënten met bekende stricturen als gevolg van de inname van middelen in niet-vervormbare formuleringen met langdurige afgifte. Aangezien de werkzame stof geleidelijk uit de tabletten moet vrijkomen, mag Concerta alleen worden gebruikt door patiënten die de tabletten in hun geheel kunnen doorslikken.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de tabletten Concerta in hun geheel moeten worden ingenomen met wat vloeistof. De tabletten mogen niet worden gekauwd, gebroken of geplet. Het geneesmiddel bevindt zich in een niet-resorbeerbaar omhulsel,

dat bedoeld is om het middel op een gecontroleerde wijze af te geven. Het omhulsel wordt uit het lichaam uitgescheiden. De patiënt hoeft zich geen zorgen te maken als hij in zijn stoelgang af en toe iets opmerkt dat op een tablet lijkt.

De keuze voor Concerta of een formulering van methylfenidaat met directe afgifte dient op individuele basis door de behandelende arts gemaakt te worden en hangt af van de gewenste duur van het effect.

Middelen die het centrale zenuwstelsel stimuleren, waaronder methylfenidaat, zijn in verband gebracht met het ontstaan of een verergering van motorische en verbale tics. Het gebruik van stimulantia bij kinderen dient dan ook voorafgegaan te worden door een klinische beoordeling van eventuele tics. De familiale voorgeschiedenis hiervan dient te worden nagegaan.

Concerta mag niet worden gebruikt voor de preventie of de behandeling van normale toestanden van vermoeidheid.

Uit de klinische ervaring blijkt dat toediening van methylfenidaat aan psychotische patiënten gedragsstoornissen en denkstoornissen kan verergeren.

Concerta moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelen- of alcoholafhankelijkheid. Chronisch misbruik kan leiden tot uitgesproken tolerantie en psychologische afhankelijkheid met diverse graden van abnormaal gedrag. Uitgesproken psychotische episoden kunnen zich voordoen, vooral bij parenteraal misbruik. Als het misbruik wordt gestopt, is nauwgezet toezicht vereist, aangezien stoppen tot een ernstige depressie kan leiden. Het stopzetten van een chronisch therapeutisch gebruik kan symptomen van de onderliggende aandoening aan het licht brengen waarvoor nazorg vereist is.

Er zijn klinische aanwijzingen dat methylfenidaat de drempel voor convulsies kan verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, patiënten met eerdere EEG-afwijkingen in afwezigheid van convulsies, en, zeer zelden, in afwezigheid van een voorgeschiedenis van convulsies zonder eerdere EEG-tekens van convulsies. In geval van convulsies moet de toediening van het middel worden stopgezet.

Het middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypertensie. Bij patiënten die behandeld worden met Concerta, vooral bij patiënten met hypertensie, dient de bloeddruk regelmatig te worden gemeten. In klinische studies leidden zowel Concerta als methylfenidaat (driemaal per dag ingenomen) tot een toename van de hartfrequentie in rust met gemiddeld 2 tot 6 slagen per minuut en tot een gemiddelde toename van de systolische en diastolische bloeddruk met circa 1 tot 4 mmHg overdag, ten opzichte van placebo. Daarom is voorzichtigheid vereist bij de behandeling van patiënten met onderliggende medische aandoeningen die zouden kunnen verergeren door een stijging van de bloeddruk of van de hartfrequentie.

Tijdens langdurige behandeling is een regelmatig volledig bloedonderzoek, met een differentiële telling en een telling van de plaatjes, aan te bevelen.

Symptomen van visusstoornissen zijn in zeldzame gevallen beschreven. Daarbij zijn accommodatiemoeilijkheden en wazig zien gemeld.

Er is geen ervaring met het gebruik van Concerta bij patiënten met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Er zijn nog niet voldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van langdurig gebruik van methylfenidaat bij kinderen. Hoewel er geen causaal verband is vastgesteld, is bij langdurig gebruik van stimulantia bij kinderen melding gemaakt van een verminderde groei (gewichts- en/of lengtetoeename). Patiënten bij wie een langdurige behandeling vereist is, dienen dan ook nauwlettend te worden gevolgd. Bij patiënten die

niet groeien of waarbij het gewicht niet naar verwachting toeneemt, moet de behandeling tijdelijk worden onderbroken.

Sport: dit middel bevat methylfenidaat wat een positieve uitslag geeft tijdens dopingcontrole.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (post-menarch) dienen contraceptieve middelen te gebruiken.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concerta mag niet gebruikt worden bij patiënten die (gelijktijdig of in de voorafgaande twee weken) behandeld zijn met niet-selectieve, irreversibel werkzame monoaminoxidase(MAO)remmers.

Wegens de mogelijke verhoging van de bloeddruk moet Concerta met voorzichtigheid gebruikt worden in combinatie met bloeddrukverhogende middelen (vasopressoren).

Formele geneesmiddel-interactiestudies zijn niet uitgevoerd met Concerta. Vandaar dat de mogelijke interacties niet volledig bekend zijn. Het is niet bekend wat het effect van methylfenidaat is op de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van methylfenidaat met andere geneesmiddelen met name die waarvan de therapeutische breedte smal is.

Uit casussen is gebleken dat methylfenidaat het metabolisme van coumarine-anticoagulantia, anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, primidon) en van sommige antidepressiva (tricyclische en selectieve serotonine-heropnameremmers) kan verminderen. Een verlaging van de dosis van deze middelen kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met methylfenidaat. In het begin van de toediening of bij het stopzetten van de toediening van methylfenidaat kan het noodzakelijk zijn de dosis aan te passen en de plasmaconcentraties (of in het geval van coumarine de coagulatietijd) te controleren.

Gehalogeneerde anaesthetica: er bestaat het risico op plotse bloeddrukverhoging gedurende een operatie. Methylfenidaat dient niet gebruikt te worden op de dag van een geplande operatie.

Alcohol kan de centrale bijwerkingen van psychoactieve middelen, zoals Concerta, verergeren. Het gebruik van alcohol gedurende de behandeling is daarom af te raden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van methylfenidaat bij zwangere vrouwen.

In studies bij dieren is de toxiciteit van methylfenidaat voor de voortplanting (teratogene effecten) aangetoond (zie 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het mogelijke risico bij de mens is niet bekend.

Uit waarnemingen bij de mens zijn er aanwijzingen dat amfetamines schadelijk kunnen zijn voor de foetus.

Concerta is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (post-menarch) dienen effectieve contraceptieve middelen te gebruiken.

Het is niet bekend of methylfenidaat of de metabolieten ervan met de moedermelk worden uitgescheiden, maar voor de zekerheid dient Concerta niet gebruikt te worden door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Concerta op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. Concerta kan echter duizeligheid veroorzaken. Het is aan te bevelen voorzichtigheid te betrachten bij het besturen van voertuigen, het bedienen van machines of het uitvoeren van andere activiteiten die mogelijk gevaar kunnen opleveren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld met Concerta

In klinische studies met Concerta (n=469) vertoonden ongeveer 62% van de patiënten ten minste één bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (26%), eetlustverlies (14%), slapeloosheid (14%) en maagpijn (12%).

De bijwerkingen worden als volgt uitgedrukt: zeer vaak $\geq 10\%$; vaak $\geq 1\%$ tot $< 10\%$; soms $\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$; zelden $\geq 0,01\%$ tot $< 0,1\%$; zeer zelden $< 0,01\%$.

Algemeen. Zeer vaak: hoofdpijn, maagpijn. Vaak: het verergeren van ADHD, asthenie. Soms: thoracale pijn, koorts, accidenteel letsel, malaise, pijn,.

Hartaandoeningen: Vaak: hypertensie. Soms: migraine, tachycardie.

Maagdarmstelselaandoeningen: Zeer vaak: eetlustverlies. Vaak: misselijkheid en/of braken, dyspepsie. Soms: diarree, fecale incontinentie, toegenomen eetlust.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: gewichtsverlies.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Soms: krampen in de benen.

Zenuwstelselaandoeningen: . Vaak: duizeligheid, slaperigheid en spiertrekkingen (tics). Soms: hyperkinesie, spraakstoornissen en duizeligheid.

Psychische stoornissen: Zeer vaak: slapeloosheid. Vaak: angst, depressie, emotionele labiliteit, vijandigheid en zenuwachtigheid. Soms: abnormale dromen, apathie, verwardheid, hallucinaties, slaapstoornissen, abnormale gedachten en suïcidepoging.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Soms: toegenomen hoesten, epistaxis.

Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: uitslag. Soms: alopecia, pruritus, urticaria.

Zintuigen: Soms: diplopie.

Nier- en urinewegaandoeningen: Soms: frequent urineren, hematurie, drang tot urineren.

De frequentie van bijwerkingen was gelijk aan die van methylfenidaat, toegediend driemaal per dag, waarbij de actieve stof onmiddellijk wordt afgegeven.

Postmarketingervaring met Concerta.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, trombocytopenie.

Hartaandoeningen: aritmie, palpitaties.

Oogaandoeningen: wazig zien, moeilijkheden met visuele accommodatie.

Maagdarmstelselaandoeningen: droge mond.

Lever- en galaandoeningen: abnormale leverfunctietests (bijv. verhoging van de transaminases), hepatitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: gewrichtspijn.

Zenuwstelselaandoeningen: convulsies.

Psychische aandoeningen: agitatie, psychose.

Algemene aandoeningen: groeiachterstand/gewichtsverlies.

Bijwerkingen met andere formuleringen van methylfenidaat

Naast de bovenstaande waargenomen reacties met Concerta zijn de volgende bijwerkingen waargenomen met andere preparaten met methylfenidaat.

Zenuwstelselaandoeningen: Zeer zelden: hyperactiviteit, convulsies, spierkrampen, choreo-athetotische bewegingen, verergering van bestaande tics, het syndroom van Gilles de la Tourette.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van een slecht gedocumenteerd maligne neurolepticasyndroom (MNS).

Psychische aandoeningen: Zeer zelden: toxische psychose (soms met visuele en tactiele hallucinaties), voorbijgaande depressieve stemming.

Bloedvataandoeningen: Zeer zelden: cerebrale arteritis en/of occlusie.

Maagdarmstelselaandoeningen: Zeer zelden: hepatisch coma.

Hartaandoeningen: Zelden: angina pectoris.

Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: koorts. Zeer zelden: trombocytopenische purpura, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme.

Bloed: Zeer zelden: anemie.

Algemeen: Zelden: lichte vertraging van de groei bij langdurig gebruik bij kinderen.

4.9 Overdosering

Bij overdosering moet rekening worden gehouden met de langdurige afgifte van methylfenidaat uit Concerta.

Verschijnselen en symptomen. Voornamelijk vanwege overstimulatie van het centrale en sympatische zenuwstelsel kan overdosering met methylfenidaat leiden tot de volgende verschijnselen: braken, agitatie, tremor, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, roodheid, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, palpitaties, hartritmestoornissen, hypertensie, mydriase en uitdroging van de slijmvliezen.

Aanbevolen behandeling. De behandeling bestaat uit zo goed mogelijk ondersteunende maatregelen. De patiënt moet worden beschermd tegen zelfverwonding en tegen externe stimuli die de reeds aanwezige overstimulatie nog zouden kunnen verergeren. De maag kan zo nodig geledigd worden door een maagspoeling. Alvorens een maagspoeling uit te voeren, moeten de eventueel aanwezige agitatie en convulsies behandeld worden en moet de luchtweg beschermd worden. Andere maatregelen om de darm te ontgiften bestaan uit de toediening van geactiveerde kool en een purgeermiddel. [Opname op de afdeling] Intensieve zorg moet worden geleverd om een

adequate circulatie en ademhaling op peil te houden; externe afkoeling kan noodzakelijk zijn in geval van hyperpyrexie.

De werkzaamheid van peritoneale dialyse of extracorporale hemodialyse bij overdosering met Concerta is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: psychoanaleptica, psychostimulantia en nootropica, centraal werkzame sympathomimetica. ATC-code: N06BA04.

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

In de bewijsvoerende klinische studies werd Concerta onderzocht in 321 patiënten die reeds gestabiliseerd waren op middelen met directe afgifte van methylfenidaat bevatten en in 95 patiënten die niet met deze middelen behandeld waren.

Uit klinische studies is gebleken dat de effecten van Concerta tot 12 uur na de toediening aanwezig bleven als het middel eenmaal per dag 's ochtends werd ingenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie. Methylfenidaat wordt snel geabsorbeerd. Na orale inname van Concerta door volwassenen lost het buitenomhulsel van het preparaat op, met als gevolg een initiële maximale concentratie van het middel na ongeveer 1 tot 2 uur. Het methylfenidaat in de twee inwendige lagen van het middel wordt in de volgende uren geleidelijk afgegeven. De piekplasmaconcentratie wordt na ongeveer 6 tot 8 uur bereikt, waarna de plasmaconcentraties van methylfenidaat geleidelijk dalen. De toediening van Concerta eenmaal per dag vermindert de fluctuaties tussen de piek- en dalconcentraties die zich voordoen bij behandeling met driemaal per dag methylfenidaat met onmiddellijke afgifte. De mate van absorptie van Concerta eenmaal per dag is doorgaans vergelijkbaar met die van conventionele preparaten met directe afgifte.

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

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

Evenredigheid met de dosis: na toediening van Concerta in éénmalige dosissen van 18, 36 en 54 mg/dag aan volwassenen waren de C_{\max} en de $AUC_{(0-\text{inf})}$ van d-methylfenidaat evenredig met de dosis.

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

Metabolisme. Bij de mens wordt methylfenidaat hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de-

esterificatie tot alfa-fenylpiperidine-acetaat (PPA, circa 50 maal het niveau van de onveranderde stof) dat weinig of geen farmacologische activiteit vertoont. Bij volwassenen is het metabolisme van Concerta eenmaal per dag, beoordeeld via metabolisme tot PPA, hetzelfde als die van methylfenidaat driemaal per dag. Het metabolisme van eenmalige en herhaaldelijk toegediende dagelijkse dosissen van Concerta is gelijk.

Excretie. De eliminatiehalfwaardetijd van methylfenidaat in volwassenen na toediening van Concerta is ongeveer 3,5 uur. Na orale toediening wordt binnen 48-96 uur 90% van de toegediende dosis als metabolieten uitgescheiden in de urine en 1-3% in de feces. Kleine hoeveelheden van niet gemetaboliseerde methylfenidaat werden teruggevonden in de urine (minder dan 1%). De voornaamste metaboliet in de urine is alfa-fenylpiperidine azijnzuur (60-90%).

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

Effecten van voedsel. Bij patiënten waren er geen verschillen in de farmacokinetische of farmacodynamische parameters van Concerta bij toediening na een vetrijk ontbijt of op de nuchtere maag.

Speciale populaties

Geslacht. Bij gezonde volwassenen waren de gemiddelde voor dosis gecorrigeerde waarden voor de $AUC_{(0-inf)}$ van Concerta 36,7 ng•h/ml bij mannen en 37,1 ng•h/ml bij vrouwen. Er zijn geen verschillen waargenomen tussen de twee groepen.

Ras. Bij gezonde volwassenen behandeld met Concerta, was de voor de dosis gecorrigeerde $AUC_{(0-inf)}$ consistent in alle etnische groepen. De grootte van de groep kan echter te klein zijn geweest om etnische verschillen in de farmacokinetische eigenschappen aan het licht te brengen.

Leeftijd. De farmacokinetische eigenschappen van Concerta zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar. Bij kinderen in de leeftijd van 7-12 jaar waren de farmacokinetische parameters van Concerta na toediening van 18, 36 en 54 mg (gemiddelde en standaarddeviatie) respectievelijk: C_{max} 6,0±1,3, 11,3±2,6 en 15,0±3,8 ng/mL, T_{max} 9,4±0,02, 8,1±1,1, 9,1±2,5 uur en $AUC_{0-11,5}$ 50,4±7,8, 87,7±18,2, 121,5±37,3 ng.uur/mL.

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

Leverinsufficiëntie. Er is geen ervaring met het gebruik van Concerta bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn aanwijzingen dat methylfenidaat teratogeen kan zijn in twee diersoorten. Spina bifida en misvormingen van de ledematen werden gemeld bij konijnen, terwijl bij ratten onduidelijke verschijnselen van inductie van afwijkingen van de wervels werden gevonden.

Methylfenidaat had bij lage veelvoud (2-5 maal) van de humaan therapeutische dosis geen invloed op het reproductievermogen of op de vruchtbaarheid.

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniteit bij de rat. Bij de muis veroorzaakte methylfenidaat een toename van hepatocellulaire adenomen bij mannelijke en vrouwelijke dieren en hepatoblastoma alleen bij mannelijke dieren. Gelet op de afwezigheid van blootstellingsdata is de betekenis van deze resultaten voor de mens niet bekend.

De gegevens uit studies naar de genotoxiciteit wijzen niet op bijzondere gevaren voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

18mg

Butylhydroxytolueen (E 321), cellulose-acetaat 398-10, hypromellose 3cp, geconcentreerd fosforzuur, poloxameer 188, polyethyleenoxides 200K en 7000K, povidon K29-32, natriumchloride, stearinezuur, succinaat, zwart ijzeroxide (E 172) en geel ijzeroxide (E 172).

Filmomhulsel: geel ijzeroxide (E 172), hypromellose 15cp, lactosemonohydraat, stearinezuur, titaandioxide (E 171) en triacetine.

Doorzichtig omhulsel: carnaubawas, hypromellose 6cp en macrogol 400.

Inkt: zwart ijzeroxide (E 172), hypromellose 6cp, isopropylalcohol, propyleenglycol (E 490) en water.

36mg

Butylhydroxytolueen (E 321), cellulose-acetaat 398-10, hypromellose 3cp, geconcentreerd fosforzuur, poloxameer 188, polyethyleenoxides 200K en 7000K, povidon K29-32, natriumchloride, stearinezuur, succinaat, zwart ijzeroxide (E 172) en geel ijzeroxide (E 172).

Filmomhulsel: hypromellose 15cp, lactosemonohydraat, titaandioxide (E 171) en triacetine.

Doorzichtig omhulsel: carnaubawas, hypromellose 6cp en macrogol 400.

Inkt: zwart ijzeroxide (E 172), hypromellose 6cp, isopropylalcohol, propyleenglycol (E 490) en water.

54mg

Butylhydroxytolueen (E 321), cellulose-acetaat 398-10, hypromellose 3cp, geconcentreerd fosforzuur, poloxameer 188, polyethyleenoxides 200K en 7000K, povidon K29-32, natriumchloride, stearinezuur, succinaat, zwart ijzeroxide (E172), en rood en geel ijzeroxide (E 172).

Filmomhulsel: rood en geel ijzeroxide (E 172), hypromellose 15cp, lactosemonohydraat, titaandioxide (E 171) en triacetine.

Doorzichtig omhulsel: carnaubawas, hypromellose 6cp, en macrogol 400.

Inkt: zwart ijzeroxide (E 172), hypromellose 6cp, isopropylalcohol, propyleenglycol (E 490) en water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar (36 maanden).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten. Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen (HDPE) tablettenflacons voorzien van een kindveilige polypropyleen sluiting. Elke flacon bevat een of twee zakjes droogmiddel en bevat 28 of 30 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten beschikbaar zijn in alle EU lidstaten.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale vereisten.

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

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
Postbus 90240
5000 LT Tilburg

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

RVG 28073 (18 mg), RVG 28074 (36 mg) en RVG 28075 (54 mg)

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 november 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.4 / 6.1 / 6.5

07 JUL 2005

GOEDGEKEURD

* merknaam van Alza Corporation