SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elvanse 20 mg capsules, hard
Elvanse 30 mg capsules, hard
Elvanse 40 mg capsules, hard
Elvanse 50 mg capsules, hard
Elvanse 60 mg capsules, hard
Elvanse 70 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

20 mg capsules: elke capsule bevat 20 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 5,9 mg dexamfetamine.

30 mg capsules: elke capsule bevat 30 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 8,9 mg dexamfetamine.

40 mg capsules: elke capsule bevat 40 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 11,9 mg dexamfetamine.

50 mg capsules: elke capsule bevat 50 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 14,8 mg dexamfetamine.

60 mg capsules: elke capsule bevat 60 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 17,8 mg dexamfetamine.

70 mg capsules: elke capsule bevat 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat, equivalent aan 20,8 mg dexamfetamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Elvanse 20 mg capsule: ivoorkleurige, ondoorzichtige romp en ivoorkleurig, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “20 mg” in zwarte inkt.
Elvanse 30 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en roze, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “30 mg” in zwarte inkt.
Elvanse 40 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en blauw/groen, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “40 mg” in zwarte inkt.
Elvanse 50 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en blauw, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “50 mg” in zwarte inkt.
Elvanse 60 mg capsule: cyaanblauwe, ondoorzichtige romp en cyaanblauw, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “60 mg” in zwarte inkt.
Elvanse 70 mg capsule: blauwe, ondoorzichtige romp en roze, ondoorzichtig kapje met de opdruk “S489” en “70 mg” in zwarte inkt.

Elke capsule is ongeveer 16 mm lang en 6 mm breed.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elvanse is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd.

Elvanse is ook geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij volwassenen met reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten (voor pediatrische patiënten) of een specialist in gedragsstoornissen (voor volwassen patiënten). De diagnose dient gebaseerd te zijn op een volledige anamnese en evaluatie van de patiënt volgens de huidige DSM-criteria of ICD-richtlijnen. De diagnose kan niet uitsluitend worden gesteld op basis van de aanwezigheid van een of meer symptomen.

Bij volwassenen is de aanwezigheid van reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd vereist en moet deze retrospectief worden bevestigd (volgens het medisch dossier van de patiënt of, indien niet beschikbaar, door middel van geschikte en gestructureerde instrumenten of interviews). Op basis van klinisch oordeel moeten patiënten van ten minste matige ernst ADHD hebben, zoals aangegeven door ten minste matige functionele beperkingen in twee of meer omgevingen (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verschillende aspecten van het leven van een persoon beïnvloeden.

De specifieke etiologie van deze stoornis is onbekend en er is geen enkele diagnostische test. Een adequate diagnose vereist het gebruik van medische en gespecialiseerde psychologische, educatieve en sociale middelen.

Elvanse is niet geïndiceerd voor gebruik bij alle patiënten met ADHD en bij de beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet rekening worden gehouden met het profiel van de patiënt, met inbegrip van een grondige beoordeling van de ernst en chroniciteit van de symptomen van de patiënt, de mogelijkheid van misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik en de klinische respons op eerdere farmacotherapieën voor de behandeling van ADHD.

Een uitgebreid behandelingsprogramma omvat meestal psychologische, educatieve, gedrags-, activiteiten- en sociale therapie, evenals farmacotherapie, indien van toepassing. Het is gericht op stabilisatie van patiënten met een gedragsstoornis dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals een chronische voorgeschiedenis van korte aandachtsspanne, afleidbaarheid, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische symptomen en abnormaal EEG. Het leervermogen kan al dan niet verstoord zijn (voor pediatrische patiënten)

Passende onderwijsplaatsing is essentieel (voor pediatrische patiënten) en psychosociale interventie is over het algemeen noodzakelijk. Het gebruik van Elvanse dient altijd op deze manier te worden gebruikt volgens de goedgekeurde indicatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld onder toezicht van een geschikte specialist in gedragsstoornissen.

Beoordeling voorafgaand aan behandeling

Voordat dit geneesmiddel wordt voorgeschreven, moet de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag, worden beoordeeld in de uitgangssituatie. De volgende zaken moeten gedocumenteerd worden in een uitgebreide anamnese: gelijktijdige medicatie, huidige en doorgemaakte comorbide medische en psychiatrische stoornissen of symptomen, familiale voorgeschiedenis van plotse hartdood/plots onverklaarbaar overlijden en zorgvuldige registratie van het gewicht vóór aanvang van de behandeling. Bij pediatrische patiënten moeten lengte en gewicht worden geregistreerd in een groeicurve (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Net zoals voor andere stimulantia geldt, moet rekening worden gehouden met de kans op misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik van Elvanse voordat het wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Voortdurende controle

De groei (pediatrische patiënten), psychiatrische en cardiovasculaire status moeten voortdurend worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.4).

- De bloeddruk en hartslag moeten bij elke dosisaanpassing en ten minste om de zes maanden worden geregistreerd. Bij pediatrische patiënten moet dit op een percentielcurve worden genoteerd.
- Bij pediatrische patiënten: lengte, gewicht en eetlust moeten ten minste om de zes maanden op een groeicurve worden bijgehouden.
- Bij volwassenen moet het gewicht regelmatig worden gemeten.
- Het ontstaan van *de novo* of verergering van vooraf bestaande psychiatrische stoornissen moet worden gecontroleerd bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste om de zes maanden en bij elk bezoek.

Patiënten moeten gecontroleerd worden op het risico van oneigenlijk gebruik, verkeerd gebruik of misbruik van Elvanse.

Dosering

De dosering moet individueel worden afgestemd op de therapeutische behoeften en de respons van de patiënt. Bij het begin van de behandeling met Elvanse moet de dosis zorgvuldig worden getitreerd.

De startdosis is 30 mg eenmaal daags 's ochtends in te nemen. Wanneer de clinicus van oordeel is dat een lagere startdosis is aangewezen, kunnen patiënten de behandeling starten met 20 mg eenmaal daags 's ochtends.

De dosis kan met stappen van 10 of 20 mg worden verhoogd, met een tussentijd van ongeveer een week. Elvanse moet oraal worden toegediend in de laagste effectieve dosis.

De maximale aanbevolen dosis is 70 mg/dag; hogere doses zijn niet onderzocht.

De behandeling moet worden stopgezet als de symptomen niet verbeteren na een geschikte dosisaanpassing over een periode van 1 maand. In geval van paradoxale verergering van de symptomen of andere onverdraagbare bijwerkingen moet de dosis verlaagd of de toediening stopgezet worden.

Wijze van toediening

Elvanse kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Elvanse kan in zijn geheel worden doorgeslikt of de capsule kan worden geopend waarna de volledige inhoud met zacht voedsel, zoals yoghurt, of in een glas water of sinaasappelsap kan worden vermengd. Als de inhoud klonten bevat, kan een lepel worden gebruikt om het poeder los te maken in het zachte voedsel of de vloeistof. De inhoud moet worden geroerd totdat deze volledig is vermengd. De patiënt moet het volledige mengsel van zacht voedsel of vloeistof onmiddellijk innemen. Het mag niet worden bewaard. De werkzame stof lost volledig op zodra deze vermengd is. Er kan echter een dun laagje met niet-werkzame stoffen achterblijven in het glas of het potje nadat het mengsel is ingenomen.

De patiënt mag niet minder dan één capsule per dag innemen en de capsule mag niet verdeeld worden.

Als er een dosis wordt vergeten, kan de inname van Elvanse de volgende dag worden hervat. Inname in de namiddag moet worden vermeden, aangezien dit tot slaapstoornissen kan leiden.

Langdurig gebruik

De farmacologische behandeling van ADHD kan gedurende langere perioden noodzakelijk zijn. De arts die kiest voor het gebruik van Elvanse gedurende langere perioden (meer dan 12 maanden) moet het nut van Elvanse ten minste jaarlijks herbeoordelen en proefperioden zonder medicatie overwegen om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen, bij voorkeur tijdens school- of werkverlof.

Ouderen

Gegevens zijn beperkt bij oudere patiënten; daarom is een grondige evaluatie voorafgaand aan de behandeling en voortdurende controle van de bloeddruk en cardiovasculaire status vereist (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De klaring van dexamfetamine is bij ouderen verminderd, daarom kan het nodig zijn de dosis aan te passen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Vanwege een verminderde klaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m^2 of CrCl < 30 ml/min) mag de maximale dosis niet meer dan 50 mg/dag bedragen. Een verdere dosisverlaging moet worden overwogen bij patiënten die dialyse ondergaan. Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Elvanse mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid zijn in deze leeftijdsgroep niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sympathicomimetische aminen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na behandeling met MAO-remmers (dit kan leiden tot een hypertensieve crisis; zie rubriek 4.5).
Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose.
Geagiteerde toestanden.
Symptomatische cardiovasculaire ziekte.
Gevorderde arteriosclerose.
Matige tot ernstige hypertensie.
Glaucoom.
Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Misbruik en verslaving

Bij stimulantia, waaronder lisdexamfetaminedimesylaat, bestaat er een kans op misbruik, verkeerd gebruik, verslaving of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden. Artsen dienen hiermee rekening te houden wanneer zij dit product voorschrijven. Het risico op misbruik kan groter zijn bij volwassenen (vooral jongvolwassenen) dan bij pediatrische patiënten. Stimulantia moeten met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van drugsgebruik of verslaving.

Misbruik van amfetaminen kan leiden tot tolerantie en psychologische afhankelijkheid met verschillende gradaties van afwijkend gedrag. Mogelijke symptomen van amfetaminemisbruik zijn dermatosen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, emotionele labiliteit en psychose. Er is melding gemaakt van ontwenningsverschijnselen, zoals vermoeidheid en depressie.

Zorgverleners en/of patiënten moeten worden geadviseerd over de juiste opslag en afvoer van ongebruikte geneesmiddelen om oneigenlijk gebruik (bijv. door vrienden en familieleden) te voorkomen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Plotse dood bij patiënten met vooraf bestaande structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen

Kinderen en adolescenten: Plotse dood is gemeld bij kinderen en adolescenten die CZS-stimulantia innamen, onder wie kinderen en adolescenten met structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen. Hoewel sommige ernstige hartproblemen op zich een verhoogd risico op plotse dood inhouden, mogen stimulantia over het algemeen niet gebruikt worden bij kinderen of adolescenten met een bekende ernstige structurele hartafwijking, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen of andere ernstige hartproblemen die hen gevoeliger kunnen maken voor de sympathicomimetische effecten van een stimulerend middel.

Volwassenen: Plotse dood, beroerte en myocardinfarct zijn gemeld bij volwassenen die stimulantia innamen in een gebruikelijke dosering voor ADHD. Hoewel de rol van stimulantia ook in deze gevallen bij volwassenen niet bekend is, hebben volwassenen in vergelijking met kinderen een grotere kans op ernstige structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen, coronaire hartziekte of andere ernstige hartproblemen. Ook volwassenen met deze afwijkingen mogen over het algemeen niet behandeld worden met stimulantia.

Hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen

Stimulantia veroorzaken een bescheiden verhoging van de gemiddelde bloeddruk (ongeveer 2 - 4 mmHg) en van de gemiddelde hartslag (ongeveer 3 - 6 slagen/min), en deze verhogingen kunnen groter zijn bij bepaalde personen. Hoewel niet verwacht wordt dat deze gemiddelde veranderingen op zich enige gevolgen hebben op korte termijn, moeten alle patiënten gecontroleerd worden op grotere veranderingen in hartslag en bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten wier onderliggende medische aandoeningen gecompromitteerd kunnen worden door verhogingen in bloeddruk of hartslag, bijv. patiënten met vooraf bestaande hypertensie, hartfalen, recent myocardinfarct of ventriculaire aritmie.

Er is gebleken dat lisdexamfetamine bij sommige patiënten het QTc-interval verlengt. Het middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verlenging van het QTc-interval, bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden en bij patiënten die al een relevante hartaandoening of een verstoorde elektrolytenhuishouding hebben.

Het gebruik van lisdexamfetaminedimesylaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met symptomatische cardiovasculaire ziekte en ook bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie (zie rubriek 4.3). Aangezien de prevalentie van hypertensie toeneemt met het toenemen van de leeftijd, is een voortdurende controle van de bloeddruk en de cardiovasculaire status tijdens de behandeling vereist (zie rubriek 4.2).

Cardiomyopathie

Cardiomyopathie is gemeld bij chronisch amfetaminegebruik. Het is ook gemeld bij het gebruik van lisdexamfetaminedimesylaat.

Beoordeling van de cardiovasculaire status bij patiënten die behandeld worden met stimulantia

Bij alle patiënten bij wie een behandeling met stimulantia wordt overwogen, moet een zorgvuldige anamnese (inclusief beoordeling van een familiale voorgeschiedenis van plotse dood of ventriculaire aritmie) en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd ter beoordeling van de aanwezigheid van een hartziekte. Indien de bevindingen hiervan op een dergelijke aandoening wijzen, moet bij deze patiënten verder hartonderzoek worden verricht (bijv. elektrocardiogram of echocardiografie). Patiënten bij wie tijdens de behandeling met stimulantia symptomen zoals borstkaspijn bij inspanning, onverklaarbare syncope of andere symptomen wijzend op een hartziekte ontstaan, moeten onmiddellijk een hartonderzoek ondergaan.

Psychiatrische bijwerkingen

Vooraf bestaande psychose

De toediening van stimulantia kan de symptomen van gedragsstoornissen en gedachtestoornissen verergeren bij patiënten met vooraf bestaande psychotische stoornissen.

Bipolaire stoornis

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van stimulantia voor de behandeling van ADHD-patiënten met comorbide bipolaire stoornis uit zorg over een mogelijke bevordering van een gemengde/manische episode bij deze patiënten. Vóór aanvang van de behandeling met een stimulerend middel moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen voldoende gescreend worden om te bepalen of zij een risico lopen op bipolaire stoornis. Deze screening moet bestaan uit een gedetailleerde psychiatrische voorgeschiedenis, met inbegrip van een familiale voorgeschiedenis van zelfdoding, bipolaire stoornis en depressie.

Ontstaan van nieuwe psychotische of manische symptomen

Psychotische of manische symptomen die tijdens de behandeling optreden, bijv. hallucinaties, waangedachten of manie, bij kinderen en adolescenten zonder een voorgeschiedenis van psychotische stoornis of manie, kunnen veroorzaakt worden door stimulantia bij toediening van de

gebruikelijke dosis. Indien deze symptomen optreden, moet een mogelijke causale rol van het stimulerend middel worden overwogen en kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten.

Agressie

Agressief gedrag of vijandigheid wordt vaak waargenomen bij kinderen en adolescenten met ADHD en is gemeld in klinisch onderzoek en postmarketingervaring met sommige geneesmiddelen die geïndiceerd zijn voor de behandeling van ADHD, waaronder lisdexamfetaminedimesylaat. Stimulantia kunnen agressief gedrag of vijandigheid veroorzaken. Patiënten die een behandeling voor ADHD starten, moeten gecontroleerd worden op het ontstaan of de verergering van agressief gedrag of vijandigheid.

Tics

Er zijn meldingen van verergering van motorische en fonische tics en gilles-de-la-tourettesyndroom door stimulantia. Daarom moet het gebruik van stimulantia worden voorafgegaan door een klinische beoordeling van tics en gilles-de-la-tourettesyndroom bij kinderen en hun familie.

Langdurige invloed op de groei (lengte en gewicht)

Bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar

Stimulantia zijn in verband gebracht met een vertraging van de gewichtstoename en een afname van de bereikte lengte. Tijdens de behandeling met stimulantia moet de groei worden gecontroleerd en moet de behandeling mogelijk worden onderbroken bij patiënten bij wie de groei of gewichtstoename niet zoals verwacht verloopt. Lengte, gewicht en eetlust moeten ten minste om de 6 maanden worden genoteerd.

In een gecontroleerd onderzoek met patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar bedroegen de gemiddelde (SD) veranderingen in lichaamsgewicht na zeven weken -2,35 (2,084) kg voor lisdexamfetaminedimesylaat, +0,87 (1,102) kg voor placebo en -1,36 (1,552) kg voor methylfenidaathydrochloride.

Bij volwassenen

Stimulantia zijn in verband gebracht met gewichtsverlies. Tijdens een behandeling met stimulantia moet het gewicht worden gecontroleerd en bij patiënten die gewicht verliezen kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken.

Insulten

Er is een aantal klinische aanwijzingen dat stimulantia de convulsiedrempel kunnen verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten, bij patiënten met eerdere EEG-afwijkingen in afwezigheid van insulten, en zeer zelden bij patiënten zonder enige voorgeschiedenis van insulten of zonder eerdere EEG-aanwijzingen van insulten. In geval van nieuw ontstaan of verergering van insulten moet de behandeling worden stopgezet.

Visusstoornis

Accommodatiestoornissen en wazig zien zijn gemeld bij behandeling met stimulantia.

Voorschrijven en afleveren

Om het risico op mogelijke overdosering door de patiënt zoveel mogelijk te beperken, moet de laagst mogelijke zinvolle hoeveelheid van lisdexamfetaminedimesylaat voorgeschreven of afgeleverd worden.

Gebruik met andere sympathicomimetica

Lisdexamfetaminedimesylaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere sympathicomimetica gebruiken (zie rubriek 4.5).

Hulpstof met bekend effect:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitro-enzymremming

Lisdexamfetaminedimesylaat blijkt geen *in-vitro*remmer van de belangrijkste humane CYP450-isovormen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4) in humane levermicrosomale suspensies, en ook geen *in-vitro*-inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4/5 in gekweekte verse humane hepatocyten te zijn. Lisdexamfetaminedimesylaat blijkt geen *in-vitro*substraat voor P-gp in MDCKII-cellen, en ook geen *in-vitro*remmer van P-gp in Caco-2-cellen te zijn, en het is daarom onwaarschijnlijk dat het betrokken is bij klinische interacties met geneesmiddelen die door de P-gp-pomp worden getransporteerd. Een *in-vivo*-onderzoek bij mensen met lisdexamfetaminedimesylaat resulteerde niet in enig klinisch significant effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 of CYP3A.

Middelen waarvan de bloedspiegel beïnvloed kan worden door lisdexamfetaminedimesylaat

Guanfacine met verlengde afgifte[RWS1]: In een onderzoek naar geneesmiddelinteracties induceerde de toediening van een guanfacine met verlengde afgifte in combinatie met lisdexamfetaminedimesylaat een verhoging van 19% van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van guanfacine, terwijl de blootstelling (gebied onder de curve, AUC) met 7% was verhoogd. Men verwacht niet dat deze kleine veranderingen klinisch betekenisvol zijn. In dit onderzoek werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van guanfacine met verlengde afgifte en lisdexamfetaminedimesylaat.

Venlafaxine met verlengde afgifte: In een onderzoek naar geneesmiddelinteracties induceerde de toediening van 225 mg venlafaxine, een CYP2D6-substraat, met verlengde afgifte in combinatie met 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat een verlaging van 9% van de C_{max} en een verlaging van 17% van de AUC voor de primaire actieve metaboliet o-[RWS2]desmethylvenlafaxine, en een verhoging van 10% van de C_{max} en een verhoging van 13% van de AUC voor venlafaxine. Dexamfetamine kan een zwakke remmer van CYP2D6 zijn. Lisdexamfetamine heeft geen effect op de AUC en de C_{max} van venlafaxine en o-desmethylvenlafaxine samen. Men verwacht niet dat deze kleine veranderingen klinisch betekenisvol zijn. In dit onderzoek werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van venlafaxine met verlengde afgifte en lisdexamfetaminedimesylaat.

Middelen en aandoeningen die de urinaire pH wijzigen en de urinaire excretie en halfwaardetijd van amfetamine beïnvloeden

Ascorbinezuur en andere middelen en aandoeningen (thiazidediuretica, diëten rijk aan dierlijke eiwitten, diabetes, respiratoire acidose) die de urine aanzuren, verhogen de urinaire excretie en verlagen de halfwaardetijd van amfetamine. Natriumbicarbonaat en andere middelen en aandoeningen (diëten rijk aan fruit en groenten, urineweginfecties en braken) die de urine alkaliseren, verlagen de urinaire excretie en verlengen de halfwaardetijd van amfetamine.

Monoamineoxidaseremmers

Amfetamine mag niet worden toegediend tijdens of binnen 14 dagen na de toediening van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) omdat het de afgifte van noradrenaline en andere monoaminen kan verhogen. Dit kan ernstige hoofdpijn en andere symptomen van hypertensieve crisis veroorzaken. Er kunnen diverse toxische neurologische effecten en maligne hyperpyrexie optreden, soms met een fatale afloop (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen

Serotoninesyndroom is in zeldzame gevallen opgetreden bij gebruik van amfetaminen zoals lisdexamfetaminedimesylaat, wanneer het werd toegediend samen met serotonerge geneesmiddelen, waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Dit is ook gemeld bij overdosering met amfetaminen, waaronder lisdexamfetaminedimesylaat (zie rubriek 4.9).

Middelen waarvan de effecten verminderd kunnen worden door amfetaminen

Antihypertensiva: Amfetaminen kunnen de werkzaamheid van guanethidine of andere antihypertensiva verlagen.

Middelen waarvan de effecten versterkt kunnen worden door amfetaminen

Amfetaminen versterken de analgetische effecten van narcotische analgetica.

Middelen die de effecten van amfetaminen kunnen verminderen

Chloorpromazine: Chloorpromazine blokkeert dopamine- en norepinefrinereceptoren en remt zo de centraal stimulerende effecten van amfetaminen.

Haloperidol: Haloperidol blokkeert dopaminereceptoren en remt zo de centraal stimulerende effecten van amfetaminen.

Lithiumcarbonaat: De anorectische en stimulerende effecten van amfetaminen kunnen geremd worden door lithiumcarbonaat.

Gebruik met alcohol

Er zijn beperkte gegevens over de mogelijke interactie met alcohol.

Interacties tussen geneesmiddelen en laboratoriumonderzoeken

Amfetaminen kunnen een significante verhoging van de plasmaconcentratie van corticosteroïden veroorzaken. Deze verhoging is 's avonds het grootst. Amfetamine kan interfereren met bepalingen van steroïden in de urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dexamfetamine, de actieve metaboliet van lisdexamfetamine, passeert de placenta. Gegevens uit een cohortonderzoek van in totaal ongeveer 5.570 zwangerschappen die in het eerste trimester aan amfetamine werden blootgesteld, wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Gegevens uit een ander cohortonderzoek met ongeveer 3.100 zwangerschappen die gedurende de eerste 20 weken van de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, suggereren een verhoogd risico op pre-eclampsie en vroeggeboorte. Pasgeborenen die tijdens de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, kunnen ontwenningsverschijnselen krijgen.

In reproductie-onderzoeken bij dieren had lisdexamfetaminedimesylaat geen effect op de embryonale/foetale ontwikkeling of overleving bij orale toediening aan drachtige ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). De toediening van lisdexamfetaminedimesylaat aan jonge ratten ging gepaard met dalingen in de groeimetingen bij klinisch relevante blootstelling.

De arts moet de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat bespreken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden. Lisdexamfetaminedimesylaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Amfetaminen worden uitgescheiden in de moedermelk. Lisdexamfetaminedimesylaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat op de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling zijn niet onderzocht in reproductie-onderzoeken bij dieren. In een onderzoek met ratten bleek amfetamine geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te hebben (zie rubriek 5.3). De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

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

Lisdexamfetaminedimesylaat kan duizeligheid, sufheid en visusstoornissen veroorzaken, waaronder accommodatiestoornissen en wazig zien. Deze bijwerkingen kunnen een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor deze mogelijke effecten en moeten het advies krijgen om mogelijk gevaarlijke activiteiten zoals voertuigen besturen of machines bedienen, te vermijden indien zij deze effecten ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die bij de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat zijn waargenomen, zijn voornamelijk bijwerkingen die vaak gepaard gaan met het gebruik van stimulantia. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn verminderde eetlust, insomnia, droge mond, hoofdpijn, bovenbuikpijn en verlaagd gewicht.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

In de volgende tabel worden alle bijwerkingen weergegeven op basis van klinisch onderzoek en spontane meldingen.

De volgende definities gelden voor de frequentieterminologie die hierna wordt gebruikt:
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)
Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Een asterisk (*) geeft aan dat onder de tabel aanvullende informatie over de betreffende bijwerking wordt gegeven.

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking	Kinderen (6 tot 12 jaar)	Adolescenten (13 tot 17 jaar)	Volwassenen
Immuunsysteem-aandoeningen	Anafylactische reactie	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Overgevoeligheid	Soms	Soms	Soms
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Psychische stoornissen	*Insomnia	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Agitatie	Soms	Soms	Vaak
	Angst	Soms	Vaak	Vaak
	Spraakzucht	Soms	Soms	Soms
	Verminderd libido	Niet van toepassing	Niet gemeld	Vaak
	Depressie	Soms	Vaak	Soms
	Tic	Vaak	Soms	Soms
	Affectlabiliteit	Vaak	Soms	Vaak
	Dysforie	Soms	Soms	Soms
	Euforie	Frequentie niet bekend	Soms	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit	Soms	Soms	Vaak
	Bruxisme	Soms	Soms	Vaak
	Obsessief-compulsieve stoornis (inclusief trichotillomanie en dermatillomanie)	Soms	Soms	Soms
	Psychotische episodes	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Manie	Soms	Soms	Soms
	Hallucinatie	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
	Agressie	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
	Syndroom van Gilles de la Tourette verergerd	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Rusteloosheid	Soms	Vaak	Vaak
	Tremor	Soms	Vaak	Vaak
	Somnolentie	Vaak	Vaak	Soms
	Insult	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Dyskinesie	Soms	Soms	Soms
	Dysgeusie	Soms	Soms	Soms
	Syncope	Soms	Soms	Soms
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen Wazig zien	Soms	Frequentie niet bekend	Soms

	Mydriase	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak	Vaak	Vaak
	Hartkloppingen	Soms	Vaak	Vaak
	QTc-verlenging	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Cardiomyopathie	Frequentie niet bekend	Soms	Frequentie niet bekend
Bloedvat-aandoeningen	Fenomeen van Raynaud	Soms	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Epistaxis	Soms	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Soms	Vaak	Vaak
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Vaak	Vaak	Zeer vaak
	Diarree	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Soms	Vaak
	Bovenbuikpijn	Zeer vaak	Vaak	Vaak
	Nausea	Vaak	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Vaak	Soms
Lever- en galaandoeningen	*Eosinofiele hepatitis	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyperhidrose	Soms	Soms	Vaak
	Urticaria	Soms	Soms	Soms
	Rash	Vaak	Soms	Soms
	*Angio-oedeem	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	*Syndroom van Stevens-Johnson	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Niet van toepassing	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Borstkaspijn	Soms	Soms	Vaak
	Prikkelbaarheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Zich zenuwachtig voelen	Soms	Vaak	Vaak
	Pyrexie	Vaak	Vaak	Soms
Onderzoeken	Bloeddruk verhoogd	Soms	Soms	Vaak
	*Gewicht verlaagd	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Insomnia

Omvat insomnia, initiële insomnia, midden-insomnia en terminale insomnia.

Gewicht verlaagd

In een 4 weken durend, gecontroleerd onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt respectievelijk 0,4; 0,9 en 1,1 kg voor patiënten die toegewezen waren aan de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat in een dosering van 30 mg, 50 mg en 70 mg, vergeleken met een gewichtstoename van 0,5 kg voor patiënten die placebo ontvingen. Hogere doses gingen gepaard met een groter gewichtsverlies na 4 weken behandeling. Zorgvuldige controle van het gewicht bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat ontvingen, geeft aan dat voortgezette behandeling (d.w.z. een behandeling van 7 dagen per week gedurende een jaar) de groeisnelheid gemeten op basis van het lichaamsgewicht vertraagt, zoals werd aangetoond met een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie van -13,4 percentiel gedurende een periode van 1 jaar. De gemiddelde percentielen in de uitgangssituatie (n = 271) en na 12 maanden (n = 146) waren respectievelijk 60,9 en 47,2.

In een 4 weken durend, gecontroleerd onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt respectievelijk 1,2, 1,9 en 2,3 kg voor patiënten die toegewezen waren aan behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat in een dosis van 30 mg, 50 mg en 70 mg, vergeleken met een gewichtstoename van 0,9 kg voor patiënten die placebo ontvingen. Zorgvuldige controle van het gewicht bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat ontvingen, geeft aan dat voortgezette behandeling (d.w.z. een behandeling van 7 dagen per week gedurende een jaar) de groeisnelheid gemeten op basis van het lichaamsgewicht vertraagt, zoals werd aangetoond door een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie van -6,5 percentiel gedurende een periode van 1 jaar. De gemiddelde percentielen in de uitgangssituatie (n = 265) en na 12 maanden (n = 156) waren respectievelijk 66,0 en 61,5.

Bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) die gedurende twee jaar lisdexamfetaminedimesylaat ontvingen, gaf zorgvuldige gewichtscontrole aan dat consistent medicatiegebruik (d.w.z. behandeling van 7 dagen per week gedurende twee jaar) resulteerde in een vertraging van de groei, gemeten op basis van het lichaamsgewicht. Bij kinderen en adolescenten bedroegen de gemiddelde gewichtspercentielen en standaardafwijkingen (SD) in de uitgangssituatie (n = 314) en na 24 maanden (week 104, n = 189) respectievelijk 65,4 (SD 27,11) en 48,2 (SD 29,94). De voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot 2 jaar bedroeg -16,9 percentiel (SD 17,33).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek van lisdexamfetaminedimesylaat bij kinderen van 4 tot 5 jaar die 5 - 30 mg lisdexamfetaminedimesylaat kregen, werden na 6 weken opvolging geen klinisch significante gewichtsveranderingen waargenomen ten opzichte van de waarde in de uitgangssituatie. Zorgvuldige opvolging van het gewicht bij kinderen van 4 tot 5 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat kregen in een open-label verlengingsonderzoek, suggereert dat continue behandeling (d.w.z. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het hele jaar) de groeisnelheid, gemeten op basis van het lichaamsgewicht, vertraagt, zoals blijkt uit een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde gemiddelde verandering in percentiel ten opzichte van de waarde in de uitgangssituatie van -17,92 (SD = 13,767) gedurende 1 jaar. De gemiddelde percentielen in de uitgangssituatie (n = 113) en na 12 maanden (n = 69) waren respectievelijk 66,51 (SD = 25,173) en 47,45 (SD = 26,144).

Eosinofiele hepatitis

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

Angio-oedeem

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

Syndroom van Stevens-Johnson

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

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:

België
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 overdosering moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van dexamfetamine na toediening van lisdexamfetaminedimesylaat.

Manifestaties van acute overdosering met amfetaminen zijn onder andere rusteloosheid, tremor, hyperreflexie, snelle ademhaling, verwardheid, agressie, hallucinaties, paniektoestanden, hyperpyrexie en rabdomyolyse. Stimulatie van het centrale zenuwstelsel wordt doorgaans gevolgd door vermoeidheid en depressie. Cardiovasculaire effecten zijn onder andere aritmie, hypertensie of hypotensie en circulatoire collaps. Gastro-intestinale symptomen zijn onder andere nausea, braken, diarree en buikkrampen. Fatale intoxicatie wordt doorgaans voorafgegaan door convulsies en coma.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is gemeld in verband met overdosering van amfetamine. Symptomen die wijzen op PRES zijn hoofdpijn, veranderde mentale staat, beroertes en visuele stoornissen. De diagnose moet worden bevestigd via een radiologische procedure (bijv., MRI). Symptomen van PRES zijn gewoonlijk omkeerbaar maar kunnen leiden tot ischemische beroerte of hersenbloeding.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met amfetamine. De behandeling van acute intoxicatie met amfetaminen is grotendeels symptomatisch en kan toediening van actieve kool, toediening van een laxans en sedatie omvatten.

Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

In geval van een overdosering met amfetamine, raadpleeg het Antigifcentrum voor advies of behandel zoals klinisch geïndiceerd. De verlengde werkingsduur moet in beschouwing worden genomen bij de behandeling van patiënten met een overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06BA12.

Werkingsmechanisme

Lisdexamfetaminedimesylaatis een farmacologisch inactieve prodrug. Na orale toediening wordt lisdexamfetamine snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en wordt het voornamelijk door rode bloedcellen gehydrolyseerd tot dexamfetamine, dat verantwoordelijk is voor de werking van het geneesmiddel.

Amfetaminen zijn niet-catecholamine sympathicomimetische aminen met een CZS-stimulerende werking. Het therapeutische werkingsmechanisme van amfetamine bij ADHD is niet volledig vastgesteld, maar er wordt aangenomen dat het is toe te schrijven aan het vermogen om de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron te blokkeren en om de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte te verhogen. *In vitro* bindt de prodrug, lisdexamfetamine, niet aan de plaatsen die verantwoordelijk zijn voor de heropname van noradrenaline en dopamine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat bij de behandeling van ADHD zijn aangetoond in drie gecontroleerde onderzoeken met kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar, drie gecontroleerde onderzoeken met adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar, drie gecontroleerde onderzoeken met kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) en vier gecontroleerde onderzoeken met volwassenen die voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor ADHD.

In klinisch onderzoek uitgevoerd met kinderen en volwassenen bleven de effecten van lisdexamfetaminedimesylaat 13 uur na toediening aan kinderen en 14 uur na toediening aan volwassenen gehandhaafd, wanneer het product eenmaal daags s' ochtends werd ingenomen.

Pediatrische patiënten

In het Europese fase III-hoofdonderzoek SPD489-325 werden 336 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar beoordeeld. In dit zeven weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en actief gecontroleerde onderzoek naar dosisoptimalisatie vertoonde lisdexamfetaminedimesylaat een significant grotere werkzaamheid dan placebo.

De *ADHD Rating Scale* is een maat voor de kernsymptomen van ADHD. De voor placebo aangepaste, gemiddelde afname van de ADHD-RS-IV-totaalscore vanaf de uitgangssituatie bij patiënten die met lisdexamfetaminedimesylaat behandeld werden, bedroeg 18,6 ($p < 0,001$). Bij elk bezoek tijdens de behandeling en bij het eindpunt waren de percentages proefpersonen die de vooraf bepaalde responscriteria bereikten (een afname van ≥ 30% van de ADHD-RS-IV-totaalscore vanaf de uitgangssituatie en een CGI-I-waarde van 1 of 2) significant hoger ($p < 0,001$) voor lisdexamfetaminedimesylaat vergeleken met placebo. Het eindpunt van dit onderzoek wordt gedefinieerd in Tabel 1. De resultaten waren ook significant hoger voor lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo bij beoordeling van de afzonderlijke onderdelen van de responscriteria. Daarnaast waren de gemiddelde scores voor ADHD-symptomen na stopzetting van de behandeling niet hoger dan de scores in de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling, wat erop wijst dat er geen reboundeffect was.

Naast een vermindering van de symptomen heeft klinisch onderzoek aangetoond dat lisdexamfetaminedimesylaat de functionele uitkomsten significant verbetert. In Onderzoek SPD489-325 in het bijzonder, toonde 75,0% van de proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen een

verbetering (gedefinieerd als 'zeer veel verbeterd' of 'veel verbeterd') op de *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I)-beoordelingsschaal in vergelijking met 14,2% bij placebo (p < 0,001).

Lisdexamfetaminedimesylaat toonde een significante verbetering in het bereiken van academische prestaties bij kinderen, gemeten met behulp van het *Health Related Quality of life* instrument, het *Parent Report Form* van het *Child Health and Illness Profile-Child Edition* (CHIP-CE:PRF)-prestatiedomein. Lisdexamfetaminedimesylaat toonde een significante verbetering vanaf de uitgangssituatie in vergelijking met placebo (lisdexamfetaminedimesylaat: 9,4 ten opzichte van placebo -1,1) met een gemiddeld verschil tussen de twee behandelingsgroepen van 10,5 (p < 0,001).

Tabel 1: Uitkomstresultaten voor Onderzoek SPD489-325 bij eindpunt 1 (volledige analyseset)

	Lisdexamfetaminedimesylaat	Placebo	Methylfenidaathydrochloride
Verandering in de ADHD-RS-IV-totaalscore			
Kleinste-kwadratengemiddelde	-24,3	-5,7	-18,7
Effectgrootte (t.o.v. van placebo)	1,804	N.v.t.	1,263
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
ADHD-RS-IV-responders			
Patiënten met een respons2	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)
Verschil in respons met placebo	61,0	N.v.t.	45,6
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
CGI-I-responders			
Patiënten met Verbetering3	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9% (63/107)
Verschil in verbetering met placebo	60,8	N.v.t.	44,7
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
Verandering in CHIP-CE: PRF-prestatiedomein			
Kleinste-kwadratengemiddelde	9,4	-1,1	6,4
Effectgrootte (t.o.v. placebo)	1,280	N.v.t.	0,912
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001

[1] Eindpunt = het laatste bezoek tijdens de behandeling na de uitgangssituatie van de dosisoptimalisatie- of dosisonderhoudsperiode (bezoek 1 - 7) met een geldige waarde
[2] Respons wordt gedefinieerd als een percentuele afname van de ADHD-RS-IV-totaalscore van ≥ 30% vanaf de uitgangssituatie
[3] Verbetering ('zeer veel verbeterd' of 'veel verbeterd')

Vergelijkbare resultaten voor ADHD-RS en CGI-I zijn vastgesteld in twee placebogecontroleerde onderzoeken, één met kinderen (n = 297) en één met adolescenten (n = 314), beide uitgevoerd in de Verenigde Staten.

Een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar dosisoptimalisatie werd uitgevoerd met kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar (n = 267) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. In dit negen weken durende onderzoek werden de patiënten gerandomiseerd (1:1) naar een dagelijkse ochtenddosis lisdexamfetaminedimesylaat (30, 50 of 70 mg/dag) of naar atomoxetine (in een dosis van maximaal 100 mg, aangepast aan het gewicht van de proefpersoon). Tijdens een 4 weken durende dosisoptimalisatieperiode werden de patiënten getitreerd totdat een optimale dosis werd bereikt op basis van bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (*treatment-emergent adverse events*, TEAE's) en klinische beoordeling. Bij de patiënten die met lisdexamfetaminedimesylaat werden behandeld, was de tijd tot eerste respons korter in vergelijking met de patiënten die met atomoxetine behandeld werden (mediaan respectievelijk 13,0 en 21,0 dagen; p = 0,003), waarbij een respons gedefinieerd werd als een CGI-I-score van 1 (zeer veel verbeterd) of 2 (veel verbeterd) op een van de bezoeken tijdens de dubbelblinde behandeling. Over alle dubbelblinde behandelingsbezoeken heen was het aantal responders in de groep met lisdexamfetaminedimesylaat consistent hoger dan het aantal responders in de groep met atomoxetine. Het verschil varieerde van 16 - 24 procentpunten. Op het eindpunt van het onderzoek bedroegen de kleinste-kwadratengemiddelden voor de verandering van de ADHD-RS-IV-totaalscore voor lisdexamfetaminedimesylaat en atomoxetine vanaf de uitgangssituatie respectievelijk -26,1 en -19,7, met een verschil van -6,4 tussen beide groepen.

Er zijn twee dubbelblinde, actief gecontroleerde (OROS-MPH [Concerta]) onderzoeken met parallelle groepen uitgevoerd met adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar met ADHD. Beide onderzoeken omvatten ook een placeboreferentiegroep. Het 8 weken durende onderzoek naar

dosisoptimalisatie (SPD489-405) bestond uit een dosisoptimalisatieperiode van 5 weken en een dosisonderhoudsperiode van 3 weken. Tijdens de dosisoptimalisatieperiode werden de proefpersonen eenmaal per week op basis van TEAE's en klinische respons getitreerd naar een optimale dosis van 30, 50 of 70 mg/dag (voor proefpersonen in SPD489) of 18, 36, 54 of 72 mg/dag (voor proefpersonen in OROS-MPH). Deze dosis werd gehandhaafd gedurende een 3 weken durende dosisonderhoudsperiode. De gemiddelde doses op het eindpunt bedroegen respectievelijk 57,9 mg en 55,8 mg voor SPD489 en OROS-MPH. In dit onderzoek werd vastgesteld dat noch SPD489 noch OROS-MPH statistisch superieur was aan het andere product in week 8. Het 6 weken durende onderzoek met een vaste dosis (SPD489-406) bestond uit een geforceerde dosistitratieperiode van 4 weken en een dosisonderhoudsperiode van 2 weken. Bij de hoogste doses SPD489 (70 mg) en OROS-MPH (72 mg) werd vastgesteld dat de behandeling met SPD489 superieur was aan OROS-MPH, zoals bepaald op basis van de primaire werkzaamheidsanalyse (verandering in ADHD-RS-totaalscore vanaf de uitgangssituatie tot week 6) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyse (bij het laatste onderzoeksbezoek op de CGI-I) (zie Tabel 2).

Tabel 2: Verandering vanaf de uitgangssituatie in ADHD-RS-IV-totaalscore en eindpunt op de CGI-I (volledige analyseset)

SPD489-405	**Primaire ADHD-RS-IV in week 8**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Totaalscore in de uitgangssituatie	N Gemiddelde (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 8	N Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Verschil lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a] (95%-BI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	N.v.t.
	Verschil actief t.o.v. placebo	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a] (95%-BI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-12,2 (1,45) -15,1; -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0; -7,3 0,97 < 0,0001
	Belangrijkste secundaire eindpunt op de CGI-I				
	Aantal geanalyseerde proefpersonen (n)		89	178	184
	Verbeterd (%) [c] Niet verbeterd (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH [e] Actieve behandeling t.o.v. placebo [e]		N.v.t. N.v.t.	0,6165 < 0,0001	N.v.t. < 0,0001
SPD489-406	**Primaire ADHD-RS-IV in week 6**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Totaalscore in de uitgangssituatie	N Gemiddelde (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 6	N Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Verschil lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a] (95%-BI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	N.v.t.
	Verschil actief t.o.v. placebo	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a] (95%-BI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-8,5 (1,27) -11,0; -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6; -2,6 0,50 < 0,0001
	Belangrijkste secundaire eindpunt op de CGI-I				
	Aantal geanalyseerde proefpersonen (n)		106	210	216
	Verbeterd (%) [c] Niet verbeterd (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH [e] Actieve behandeling t.o.v. placebo [e]		N.v.t. N.v.t.	0,0188 < 0,0001	N.v.t. 0,0002

[a] Afkomstig van een *mixed effects model for repeated measures* (MMRM) met behandelingsgroep, nominaal bezoek, interactie van de behandelingsgroep met het bezoek als factoren, ADHD-RS-IV-totaalscore in de uitgangssituatie als covariaat, en een aanpassing voor de interactie van de ADHD-RS-IV-totaalscore in de uitgangssituatie met het bezoek. Dit model is gebaseerd op een REML-schattingsmethode en maakt gebruik van een ongestructureerd covariantietype.
[b] De effectgrootte is het verschil in kleinste-kwadratengemiddelde gedeeld door de geschatte standaardafwijking van de ongestructureerde covariantiematrix.
[c] De categorie 'verbeterd' omvat de responsen 'zeer veel verbeterd' en 'veel verbeterd'.
[d] De categorie 'niet verbeterd' omvat de responsen 'minimaal verbeterd', 'geen verandering', 'minimaal verergerd', 'veel verergerd' en 'zeer veel verergerd'.
[e] Afkomstig van een CMH-test gestratificeerd naar CGI-S in de uitgangssituatie.

Opmerking: N = aantal proefpersonen in elke behandelingsgroep, n = aantal geanalyseerde proefpersonen.

In een 2 jaar durend, *open-label* veiligheidsonderzoek uitgevoerd met kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) met ADHD werden 314 patiënten opgenomen. Van hen voltooiden er 191 het onderzoek.

Daarnaast werd het behoud van het effect aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek naar ontwenning uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar (n = 157) bij wie de diagnose van ADHD werd gesteld (DSM-IV-criteria). De patiënten kregen een geoptimaliseerde dosis lisdexamfetaminedimesylaat gedurende een langere periode (ten minste 26 weken) in een *open-label* fase, voordat zij werden opgenomen in de 6 weken durende gerandomiseerde ontwenningsperiode. Patiënten die geschikt waren bevonden voor het onderzoek, werden gerandomiseerd naar voortzetting van hun geoptimaliseerde dosis lisdexamfetaminedimesylaat of naar overschakeling op placebo. De patiënten werden gecontroleerd op recidief (therapiefalen) tijdens de 6 weken durende dubbelblinde fase. Therapiefalen werd gedefinieerd als een toename van ≥ 50% (verergering) van de ADHD-RS-totaalscore en een toename van ≥ 2 punten op de CGI-S-score in vergelijking met de scores bij opname in de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningsfase. Therapiefalen kwam significant minder voor (p < 0,001) bij proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen (15,8%) in vergelijking met placebo (67,5%). Bij de meeste proefpersonen (70,3%) met therapiefalen ongeacht welke behandeling zij kregen, verergerden de ADHD-symptomen bij of vóór het bezoek in week 2 na de randomisatie.

Er werd een veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek met vaste dosis uitgevoerd bij kleuters van 4 tot 5 jaar met ADHD. De proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding 5:5:5:5:6 naar lisdexamfetaminedimesylaat (dosissterkte 5, 10, 20, 30 mg) of placebo (zie ook rubriek 5.2). De dubbelblinde evaluatieperiode duurde 6 weken. In dit onderzoek waren de meest gemelde TEAE's bij proefpersonen die Elvanse kregen verminderde eetlust (13,7% van de proefpersonen), prikkelbaarheid (9,6% van de proefpersonen) en emotionele instabiliteit en hoesten (elk 4,8% van de proefpersonen). In een 52 weken durend open-labelonderzoek was de meest gemelde TEAE verminderde eetlust (15,9%) (zie rubriek 4.8).

Volwassen populatie

De werkzaamheid van lisdexamfetaminedimesylaat voor de behandeling van volwassenen die voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor ADHD werd aangetoond in vier gecontroleerde onderzoeken, waarin 846 patiënten deelnamen.

Onderzoek 1 bij volwassenen was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, parallel groepsonderzoek bij volwassenen (n = 420). In dit onderzoek van 4 weken werden patiënten gerandomiseerd naar behandelingsgroepen met een vaste dosis die einddoses van 30, 50 of 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat of placebo kregen. Alle proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen, begonnen de eerste week van de behandeling met 30 mg. Proefpersonen die werden toegewezen aan de dosisgroepen van 50 en 70 mg werden getitreerd met 20 mg per week totdat ze de toegewezen dosis hadden bereikt. Op het eindpunt werden significante verbeteringen waargenomen van ADHD-symptomen, op basis van de door de onderzoeker beoordeelde totaalscore van de ADHD Rating Scale (ADHD-RS) met vragen voor volwassenen, voor alle lisdexamfetaminedimesylaatdoses vergeleken met placebo (zie tabel 3). Behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat verminderde de mate van functionele beperking significant, zoals gemeten door een verbeterde Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)-score vergeleken met placebo.

Tabel 3: Verandering vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt in de totaalscore van de ADHD-RS met vragen voor volwassenen op het eindpunt[1] (volledige analyseset)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Totaalscore in de uitgangssituatie	N	62	115	117	120
	Gemiddelde (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Verandering vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt	N	62	115	117	120
	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Placebogecorrigeerd verschil	Kleinste-kwadratengemiddelde (95%-BI) p-waarde	N.v.t.	-8,04 (-12,14; -3,95) < 0,0001	-9,16 (-13,25; -5,08) < 0,0001	-10,41 (-14,49; -6,33) < 0,0001

[1] Het eindpunt is de laatste behandelweek na de randomisatie waarin een geldige ADHD-RS-IV-totaalscore is verkregen.
Opmerking: voor de constructie van Cis- en p-waarden is de test van Dunnett gebruikt; p-waarden zijn de aangepaste p-waarden en moeten worden vergeleken met een kritische alfa van 0,05.
LS = least squares (kleinste kwadraten); SD = standard deviation (standaardafwijking); SE = standard error (standaardfout).

Onderzoek 2 bij volwassenen was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 10 weken dat werd uitgevoerd om verandering in executieve functies, belangrijke uitkomsten van kwaliteit van leven en ADHD-symptomen te evalueren bij volwassenen met ADHD en een klinisch significante beperking in executieve functies. Aan het onderzoek namen volwassenen deel in de leeftijd van 18 tot 55 jaar (n = 161) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. Dit werd beoordeeld aan de hand van een totale T-score van ≥ 65 op de Global Executive Composite (GEC)-index van de Behaviour Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-A) voor volwassenen door de proefpersoon zelf, en een score van ≥ 28 op de ADHD-RS voor volwassenen met vragen bij het bezoek in de uitgangssituatie. In week 10 was de gemiddelde, door proefpersonen gerapporteerde BRIEF-A GEC T-score 68,3 voor de placebogroep en 57,2 voor de SPD489-groep, wat overeenkomt met veranderingen van het kleinste-kwadratengemiddelde ten opzichte van de uitgangswaarde van respectievelijk -11,1 en -22,3. De effectgrootte was 0,74 in het voordeel van de SPD489-groep. Het verschil in verandering van het kleinste-kwadratengemiddelde vanaf de uitgangssituatie tot week 10 (-11,2) was significant beter in de lisdexamfetaminedimesylaatgroep vergeleken met de placebogroep (p < 0,0001). Secundaire werkzaamheidsmetingen van de Adult ADHD Impact Module (AIM-A), ADHD-RS met vragen voor volwassenen, CGI-I en de ADHD Index T-score van de ADHD-classificatie van Conners (observator: korte versie) waren allemaal significant beter in de lisdexamfetaminedimesylaatgroep vergeleken met de placebogroep.

Onderzoek 3 bij volwassenen was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-overonderzoek in meerdere centra. Deze studie van lisdexamfetaminedimesylaat, waaraan 142 volwassenen deelnamen, was ontworpen om een werkomgeving te simuleren. Na een open-label dosisoptimalisatiefase van 4 weken met lisdexamfetaminedimesylaat (30, 50 of 70 mg/dag in de ochtend), werden de proefpersonen gerandomiseerd naar één van de twee behandelingsreeksen: 1) lisdexamfetaminedimesylaat (geoptimaliseerde dosis) gevolgd door placebo, telkens gedurende één week, of 2) placebo gevolgd door lisdexamfetaminedimesylaat, telkens gedurende één week. Aan het eind van elke week werd de werkzaamheid beoordeeld met behulp van de PERMP (Permanent Product Measure of Performance; permanente productmeting van prestatie). De PERMP is een voor vaardigheden gecorrigeerde wiskundetest die de aandacht meet bij ADHD. Behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat, vergeleken met placebo, resulteerde in een statistisch significante verbetering van de aandacht op alle tijdstippen na de dosis, gemeten aan de hand van de gemiddelde PERMP-totaalscores in de loop van één beoordelingsdag en op elk gemeten tijdstip. De PERMP-beoordelingen werden uitgevoerd voorafgaand aan de dosis (-0,5 uur) en 2, 4, 8, 10, 12 en 14 uur na de dosis.

In onderzoek 4 bij volwassenen werd het behoud van werkzaamheid onderzocht. Dit onderzoek was een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd ontwenningsonderzoek bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 55 jaar (n = 123) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. Voor deelname aan het onderzoek moesten de proefpersonen minimaal 6 maanden een behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat hebben gehad en een behandelrespons hebben aangetoond aan de hand van een CGI-S-score van ≤ 3 en een totale ADHD-RS-score met vragen voor volwassenen van < 22. De totale ADHD-RS-score met vragen voor volwassenen is een meting van de kernsymptomen van ADHD. Proefpersonen die de behandelingsrespons behielden in week 3 van de open-label behandelingsfase (n = 116) kwamen in aanmerking voor deelname aan de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningsfase en ontvingen hun aanvangsdosis lisdexamfetaminedimesylaat (n = 56) of placebo (n = 60). Het behoud van werkzaamheid bij proefpersonen die werden behandeld met lisdexamfetaminedimesylaat werd aangetoond door het significant lagere percentage mislukte behandelingen (< 9%) in vergelijking met proefpersonen die een placebo kregen (75%) in de dubbelblinde, gerandomiseerde Ontwenningsfase. Mislukken van de behandeling werd gedefinieerd als een toename van ≥ 50% (verslechtering) van de totale ADHD-RS-score met vragen voor volwassenen en een toename van de CGI-S-score met ≥ 2 punten ten opzichte van de scores bij aanvang van de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningsfase.

Onderzoek naar de kans op misbruik

In een onderzoek naar de kans op misbruik bij de mens waarin equivalente orale doses van 100 mg lisdexamfetaminedimesylaat en 40 mg dexamfetaminesulfaat met onmiddellijke afgifte werden toegediend aan personen met een voorgeschiedenis van druggebruik, leidde 100 mg lisdexamfetaminedimesylaat tot subjectieve reacties op een schaal ter bepaling van *Drug Liking Effects* (primaire eindpunt) die significant kleiner waren dan voor 40 mg dexamfetamine met onmiddellijke afgifte. Orale toediening van 150 mg lisdexamfetaminedimesylaat leidde echter tot een toename van positieve subjectieve reacties op deze schaal die vergelijkbaar waren met de positieve subjectieve reacties die veroorzaakt werden door 40 mg orale dexamfetamine met onmiddellijke afgifte en 200 mg diëthylpropion.

Intraveneuze toediening van 50 mg lisdexamfetaminedimesylaat aan personen met een voorgeschiedenis van drugsgebruik leidde tot positieve subjectieve reacties op schalen ter bepaling van '*drug liking*', 'euforie', 'amfetamine-effecten' en 'benzedrine-effecten' die groter waren dan bij placebo, maar kleiner dan de reacties veroorzaakt door een equivalente dosis (20 mg) intraveneuze dexamfetamine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt lisdexamfetaminedimesylaat snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal van gezonde volwassenen en kinderen (in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar) met ADHD, vermoedelijk gemedieerd door het PEPT1-transporteiwit met hoge capaciteit.

Voedsel heeft geen invloed op de waargenomen AUC en C_{max} van dexamfetamine bij gezonde volwassenen na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat, maar verlengt de T_{max} met ongeveer 1 uur (van 3,8 uur in nuchtere toestand tot 4,7 uur na een vetrijke maaltijd). Na een periode van 8 uur in nuchtere toestand waren de AUC's voor dexamfetamine na orale toediening van lisdexamfetaminedimesylaat in een oplossing en als intacte capsules gelijkwaardig.

Distributie

Bij 18 kinderen (in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar) met ADHD bedroeg de T_{max} van dexamfetamine ongeveer 3,5 uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis lisdexamfetaminedimesylaat van 30 mg, 50 mg of 70 mg, toegediend na een nacht vasten van 8 uur. De T_{max} van lisdexamfetaminedimesylaat was ongeveer 1 uur. De lineaire farmacokinetiek van dexamfetamine na orale toediening van een enkelvoudige dosis lisdexamfetaminedimesylaat werd vastgesteld in het dosisbereik van 30 mg tot 70 mg bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar.

De voor gewicht/dosis genormaliseerde AUC en C_{max} van dexamfetamine waren respectievelijk 22% en 12% lager bij volwassen vrouwen dan bij mannen op dag 7 na toediening van een dosis lisdexamfetamine van 70 mg/dag gedurende 7 dagen. De voor gewicht/dosis genormaliseerde AUC- en C_{max}-waarden waren hetzelfde bij meisjes en jongens na enkelvoudige doses van 30 - 70 mg.

Er is geen accumulatie van dexamfetamine bij *steady state* bij gezonde volwassenen en er is geen accumulatie van lisdexamfetaminedimesylaat na eenmaal daagse toediening gedurende 7 opeenvolgende dagen.

Biotransformatie

Lisdexamfetaminedimesylaat wordt omgezet in dexamfetamine en l-lysine door metabolisatie in het bloed, voornamelijk als gevolg van de hydrolytische activiteit van rode bloedcellen. Rode bloedcellen hebben een hoge capaciteit om lisdexamfetamine te metaboliseren aangezien *in-vitro*-gegevens hebben aangetoond dat er in aanzienlijke mate hydrolyse plaatsvindt, ook bij lage hematocrietwaarden. Lisdexamfetamine wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen.

Amfetamine wordt geoxideerd op positie 4 van de benzeenring tot 4-hydroxyamfetamine, of op de zijketen van α- of β-koolstof tot respectievelijk alfahydroxyamfetamine of norefedrine. Norefedrine en 4-hydroxyamfetamine zijn allebei actief en worden vervolgens geoxideerd tot 4-hydroxynorefedrine. Alfahydroxyamfetamine wordt gedeamineerd tot fenylaceton, dat ten slotte benzoëzuur vormt en het glucuronide ervan alsook het glycineconjugaat hippuurzuur. Hoewel de enzymen die betrokken zijn bij de metabolisatie van amfetamine niet duidelijk zijn bepaald, is bekend dat CYP2D6 betrokken is bij de vorming van 4-hydroxyamfetamine.

Eliminatie

Na orale toediening van een dosis radioactief gemerkt lisdexamfetaminedimesylaat van 70 mg aan 6 gezonde proefpersonen, werd ongeveer 96% van de radioactiviteit van de orale dosis teruggevonden in de urine en slechts 0,3% in de feces gedurende een periode van 120 uur. Van de radioactiviteit die in de urine werd teruggevonden, was 42% van de dosis gerelateerd aan amfetamine, 25% aan hippuurzuur en 2% was intact lisdexamfetamine. De plasmaconcentratie van niet-omgezet lisdexamfetamine is laag en van voorbijgaande aard, en is doorgaans niet-kwantificeerbaar 8 uur na toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van lisdexamfetamine bedroeg doorgaans gemiddeld minder dan één uur in onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij vrijwilligers. De halfwaardetijd van dexamfetamine is 11 uur.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van dexamfetamine, beoordeeld op basis van de klaring, is vergelijkbaar bij kinderen (in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar) en adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) met ADHD, en bij gezonde volwassen vrijwilligers na correctie voor lichaamsgewicht.

De systemische blootstelling aan dexamfetamine is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen die dezelfde dosis in mg/kg toegediend krijgen.

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek op basis van geslacht uitgevoerd. Er zijn geen aanwijzingen dat etniciteit een invloed zou hebben op de farmacokinetiek van dexamfetamine.

In een farmacokinetisch onderzoek met 40 proefpersonen (8 proefpersonen in elk van de vijf groepen ingedeeld volgens nierfunctie: normale functie, lichte functiestoornis, matige functiestoornis, ernstige functiestoornis en terminale nierinsufficiëntie) was de klaring van dexamfetamine verlaagd van 0,7 l/uur/kg bij normale proefpersonen tot 0,4 l/uur/kg bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m^2 of CrCl < 30 ml/min).

Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse lag de gemiddelde *steady-state*-blootstelling aan dexamfetamine ongeveer 44% hoger bij pediatrische patiënten van 4 tot 5 jaar in vergelijking met pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar die dezelfde dosis (30 mg/dag) kregen.

In een onderzoek met 47 proefpersonen in de leeftijd van 55 jaar of ouder bedroeg de klaring van dexamfetamine ongeveer 0,7 l/uur/kg voor proefpersonen in de leeftijd van 55 tot en met 74 jaar en 0,55 l/uur/kg voor proefpersonen van ≥ 75 jaar. Dit is enigszins lager dan bij jongere volwassenen (ongeveer 1 l/uur/kg voor proefpersonen in de leeftijd van 18 tot en met 45 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinisch onderzoek naar verslaving blijkt dat lisdexamfetaminedimesylaat bij ratten en apen subjectieve effecten kan veroorzaken die vergelijkbaar zijn met dexamfetamine, een stimulant van het centrale zenuwstelsel, maar die vertraagd op gang komen en van voorbijgaande aard zijn, terwijl de belonende effecten, zoals vastgesteld in zelftoedieningsonderzoeken geringer zijn dan die van methylfenidaat of cocaïne.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering waren de belangrijkste bevindingen veranderingen in gedrag zoals een verhoogde activiteit die kenmerkend is voor het gebruik van stimulantia, in combinatie met een vermindering van de gewichtstoename, de groeimetingen en de voedselinname, hetgeen wordt beschouwd als een gevolg van een overdreven farmacologische respons.

Lisdexamfetaminedimesylaat was niet genotoxisch wanneer het *in vitro* getest werd met behulp van de Amestest en de lymfoomtest bij muizen of *in vivo* met de micronucleustest in beenmerg van muizen. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniteit van lisdexamfetaminedimesylaat. Er werden geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in onderzoek waarin *d-, l*-amfetamine (enantiomeerratio van 1:1) gedurende 2 jaar in het voedsel van muizen en ratten werd toegediend in doses tot 30 mg/kg/dag bij mannelijke muizen, 19 mg/kg/dag bij vrouwelijke muizen en 5 mg/kg/dag bij mannelijke en vrouwelijk ratten.

Lisdexamfetaminedimesylaat had geen effect op de embryonale/foetale ontwikkeling of overleving bij orale toediening aan drachtige ratten in doses tot 40 mg/kg/dag en bij drachtige konijnen in doses tot 120 mg/kg/dag.

Bij acute toediening van hoge doses amfetamine (*d*- of *d-, l*-) zijn bij knaagdieren langdurige neurotoxische effecten aangetoond, waaronder onomkeerbare beschadiging van de zenuwvezels. In afgesloten juveniele toxiciteitsonderzoeken met lisdexamfetaminedimesylaat bij ratten en honden werden echter geen nadelige veranderingen in het centrale zenuwstelsel waargenomen. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

Amfetamine (*d- tot l*-enantiomeerratio van 3:1) had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij de rat in doses tot 20 mg/kg/dag.

Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (*d*- of *d-, l*-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen. Effecten op het gedrag die gemeld zijn, omvatten leer- en geheugenstoornissen, veranderde locomotorische activiteit en veranderingen in de seksuele functie. Vergelijkbaar onderzoek is niet uitgevoerd met lisdexamfetaminedimesylaat.
Een beoordeling van de vruchtbaarheid na het staken van de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat werd echter uitgevoerd in een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten. Daarbij werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Omhulsel van de capsule

Gelatine

20 mg: titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).
30 mg: titaandioxide (E171) en erytrosine (E127).
40 mg: titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), zwart ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).
50 mg: titaandioxide (E171) en briljantblauw FCF (E133).
60 mg: titaandioxide (E171) en briljantblauw FCF (E133).
70 mg: titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133) en erytrosine (E127).

Drukinkt

Schellak (E904)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)

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

Fles van hogedichtheidpolyethyleen en een kindveilige dop van polypropyleen verzegeld met een afsluiting van folie.

Verpakkingsgrootten: 28, 30 of 90 capsules.

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

Elvanse 20 mg capsules, hard: BE562026
Elvanse 30 mg capsules, hard: BE562035
Elvanse 40 mg capsules, hard: BE562044
Elvanse 50 mg capsules, hard: BE562053
Elvanse 60 mg capsules, hard: BE562062
Elvanse 70 mg capsules, hard: BE562071

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2020
Datum van laatste verlenging: 26 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026