Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tentin 10 mg tabletten
Tentin 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tentin 10 mg tabletten:
Elke tablet bevat 10 mg dexamfetaminesulfaat

Tentin 20 mg tabletten:
Elke tablet bevat 20 mg dexamfetaminesulfaat

Hulpstof met bekend effect:

Isomalt (E953) - 147,7 mg per 10 mg tablet
Isomalt (E953) - 137,7 mg per 20 mg tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Tentin 10 mg tabletten:
Gele, ronde tabletten in de vorm van een klaverblad met een diameter van 8,4 mm en een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep en de inscriptie ‘M’ op elk kwart van de onderzijde.

Tentin 20 mg tabletten:
Roodachtige, ronde tabletten in de vorm van een klaverblad met een diameter van 8,4 mm en een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep en de inscriptie ‘L’ op elk kwart van de onderzijde.

De tabletten kunnen worden verdeeld in 4 gelijke delen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor *attention-deficit/hyperactivity disorder* (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek. Een uitgebreid behandelprogramma bestaat gewoonlijk uit psychologische, pedagogische en sociale maatregelen.

De diagnose dient gesteld te worden overeenkomstig de criteria van de DSM-5 of de richtlijnen in ICD-10 en dient gebaseerd te zijn op een volledige multidisciplinaire beoordeling van de patiënt.

De behandeling met dexamfetamine is niet geïndiceerd voor alle kinderen met ADHD en de beslissing om dexamfetamine te gebruiken dient te worden genomen op basis van een grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie met de leeftijd van het kind en de kans op misbruik, onjuist gebruik of fraude.

De behandeling dient te worden gegeven onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Tentin dient te worden gegeven onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of adolescenten.

Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine.

De aanbevolen startdosis is 5 mg één- of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit. Kleinere titratiestappen kunnen worden gekozen naar het inzicht van de behandelende arts, bijvoorbeeld bij patiënten met comorbiditeit.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen / ADHD, dienen de tijdstippen waarop de doses Tentin worden toegediend, gekozen te worden voor het beste effect wanneer het meest nodig is om school- en sociale gedragsproblemen te bestrijden. Normaal wordt de eerste verhoogde dosis 's ochtends gegeven. Tentin dient niet te laat na de lunch te worden gegeven om slaapproblemen te voorkomen.

Het schema dat een bevredigende symptoomregulatie biedt bij de laagste totale dagelijkse dosis dient toegepast te worden.

De maximale dagelijkse dosis voor kinderen en adolescenten is gewoonlijk 20 mg, hoewel doses van 40 mg in zeldzame gevallen noodzakelijk kunnen zijn voor optimale titratie.

Langetermijngebruik

Het nut op de lange termijn van dexamfetamine gedurende langere perioden (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten met ADHD dient periodiek te worden geëvalueerd bij elke patiënt met trialperioden zonder medicatie om te bepalen hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Aanbevolen wordt dexamfetamine minstens eenmaal per jaar te staken om de toestand van het kind te bepalen (bij voorkeur gedurende schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer de behandeling met het geneesmiddel tijdelijk of permanent gestaakt wordt.

Dosisverlaging en beëindiging

De behandeling moet gestaakt worden als de symptomen na een maand niet verbeterd zijn na een juiste dosisinstelling. Indien er paradoxale verergering van de symptomen of andere ernstige bijwerkingen optreden, dient de dosering te worden verlaagd danwel gestaakt.

Bijzondere populaties:

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en effectiviteit van Tentin bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld. Tentin dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij volwassenen
Tentin is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen is niet vastgesteld.

Ouderen
Tentin dient niet bij ouderen te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet voor deze leeftijdsgroep vastgesteld.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie
Er is geen ervaring met het gebruik van dexamfetamine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Dexamfetamine moet dus uiterst voorzichtig worden gebruikt bij deze patiëntengroep door titratie en dosering zorgvuldig te bepalen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De tabletten kunnen in zijn geheel met wat vloeistof worden ingenomen en kunnen in het geval van slikproblemen worden gedeeld.

De breukstrepen op de tablet maken een verdeling in vier gelijk delen mogelijk. Om de tablet te breken legt u de tablet op een hard oppervlak met de gladde kant met het kruisje naar beneden en drukt u voorzichtig met uw wijsvinger in het midden van de bovenkant. De tablet breekt vervolgens in vier gelijke stukken. Na het innemen van de gedeelde tablet moet wat vloeistof worden gedronken, zoals water.

Vanwege de mogelijke gastro-intestinale bijwerkingen wordt aanbevolen Tentin-tabletten met voedsel in te nemen, telkens in dezelfde verhouding tot het tijdstip van maaltijden. Dat wil zeggen dat doses elke dag op hetzelfde moment ten opzichte van de maaltijden moeten worden gegeven, bij voorkeur tijdens of onmiddellijk na de maaltijden.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sympathomimetische amines
- Glaucoom
- Feochromocytoom;
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamisch significante congenitale hartaandoening, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathie (stoornissen door de disfunctie van ionenkanalen)
- Gevorderde arteriosclerose
- Gelijktijdig gebruik van monoamine oxidase remmers (MAOI) of binnen 14 dagen na MAOI-behandeling
- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, manie, psychotische symptomen, ernstige en episodische (Type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Gilles de la Tourette syndroom of soortgelijke dystonieën.

- Cerebrovasculaire stoornissen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis of beroerte)
- Porfyrie
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of alcoholmisbruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzorgen alvorens het geneesmiddel te hanteren of toe te dienen

Screening voor behandeling:

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk om een baseline evaluatie van de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag, af te nemen. Een uitgebreide voorgeschiedenis dient gelijktijdige medicatie, vroegere en huidige comorbide medische en psychiatrische stoornissen of symptomen, familie-anamnese van plotselinge hartdood/onverklaarde dood en nauwkeurige opname van lengte en gewicht voor de behandeling op een groeischema (zie rubriek 4.3 en 4.4) te documenteren

Continue monitoring

Groei en psychiatrische en cardiovasculaire status dienen continu te worden bewaakt (zie tevens rubriek 4.4).

- Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centielengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden;

- Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd;

- De novo-ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen, inclusief depressie en agressief gedrag, dient bij elke aanpassing van de dosis te worden nagegaan en vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek.

De patiënten dienen gecontroleerd te worden vanwege het risico op fraude, onjuist gebruik en misbruik van dexamfetamine

Langetermijngebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en effectiviteit van langetermijngebruik van dexamfetamine zijn niet systematisch onderzocht in gecontroleerde trials. Dexamfetamine-behandeling dient niet en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Dexamfetamine behandeling wordt normaal gesproken tijdens of na de puberteit beëindigd. Patiënten die langetermijn therapie krijgen (d.w.z. langer dan 12 maanden) dienen onder zorgvuldige constante controle te staan overeenkomstig de richtlijnen in rubriek 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust, en de ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van pre-existente psychiatrische stoornissen. Psychiatrische stoornissen waar men bedacht op moet zijn worden hieronder beschreven en zijn onder meer (en niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie.

De arts die besluit tot een gebruik van dexamfetamine gedurende langere perioden (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten met ADHD dient periodieke herevaluaties van het nut van de behandeling te verrichten door middel van trialperioden zonder medicatie om te bepalen hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Aanbevolen wordt dexamfetamine minstens eenmaal per jaar te staken om de toestand van het kind te bepalen (bij voorkeur gedurende schoolvakanties). De verbetering kan aanhouden wanneer het geneesmiddel tijdelijk of permanent gestaakt wordt.

Cardiovasculaire status

Bij patiënten bij wie een behandeling met stimulerende middelen wordt overwogen dient een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen (inclusief de familievoorgeschiedenis van plotselinge cardiale of onverklaarde dood of maligne aritmie) om vast te stellen of er sprake is van een cardiale ziekte. Een nadere specialistische cardiale evaluatie dient plaats te vinden indien de anamnese op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte wijst. Patiënten die symptomen als palpitaties, uitzonderlijke pijn op de borst, onverklaarde syncope, dyspnoe of andere symptomen krijgen die op een cardiale ziekte zouden kunnen wijzen gedurende de behandeling met dexamfetamine dienen direct specialistisch cardiologisch geëvalueerd te worden.

De cardiovasculaire status dient zorgvuldig te worden gecontroleerd. Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centielengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden.

Behandeling met stimulantia in het algemeen kunnen leiden tot een lichte stijging van de bloeddruk (ong. 2-4 mmHg) evenals een stijging van de hartfrequentie (ongeveer 3-6 slagen/minuut). Bij enkele patiënten kunnen deze waarden hoger zijn. De korte- en langetermijn klinische consequenties van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend, maar de mogelijkheid van klinische complicaties als gevolg van de waargenomen effecten in de klinische trialdata kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie onderliggende medische aandoeningen door de stijgingen van bloeddruk of hartfrequentie negatief kunnen worden beïnvloed. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij een behandeling met dexamfetamine gecontraïndiceerd is.

Het gebruik van dexamfetamine is gecontraïndiceerd bij bepaalde pre-existente cardiovasculaire stoornissen tenzij specialistisch pediatrisch cardiologisch advies werd ingewonnen (zie rubriek 4.3).

Plotselinge dood en pre-existente cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige cardiale stoornissen

Plotselinge dood is gemeld in verband met het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel in gebruikelijke doses bij kinderen, waarvan enkele cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen alleen een verhoogd risico op plotselinge dood vormen, worden stimulerende producten niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten met bekende cardiale structurele afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen of andere ernstige cardiale problemen die hen verhoogd kwetsbaar maken voor de sympathomimetische effecten van een stimulerend geneesmiddel *(*zie rubriek 4.3).

Cardiovasculaire voorvallen

Het onjuiste gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel kan geassocieerd zijn met plotselinge dood en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Gevallen van cardiomyopathie zijn waargenomen bij het chronische gebruik van amfetamine.

Cerebrovasculaire aandoeningen

Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij een behandeling met dexamfetamine gecontraïndiceerd is. Patiënten met extra risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of gelijktijdige medicatie die de bloeddruk verhoogt) dienen na de start van de behandeling met dexamfetamine bij elk bezoek te worden onderzocht op neurologische verschijnselen en symptomen.

Cerebrale vasculitis blijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op dexamfetamine-gebruik. Patiënten met een hoger risico zijn lastig te identificeren. De eerste verschijnselen zijn vaak pas een

eerste indicatie van een onderliggend klinisch probleem. Bij een vroegtijdige diagnose, op basis van een hoge verdenking, kan dexamfetamine vroeg in de behandeling direct worden gestaakt. De diagnose dient daarom bij elke patiënt te worden overwogen die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die wijzen op cerebrale ischemie gedurende dexamfetaminetherapie. Deze symptomen zijn onder meer ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse en gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen.
Behandeling met dexamfetamine is niet gecontraïndiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale paralyse.

Psychische stoornissen

Comorbiditeit van psychiatrische stoornissen bij ADHD komt vaak voor en dient te worden meegewogen bij het voorschrijven van stimulerende producten. In geval van nieuwe psychiatrische symptomen of exacerbatie van pre-existente psychiatrische stoornissen, dient dexamfetamine niet te worden gegeven tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

Ontwikkeling of verslechtering van psychiatrische stoornissen dient bij elke aanpassing van de dosis te worden gecontroleerd, vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek. Staking van de behandeling kan noodzakelijk zijn.
Exacerbatie van pre-existente psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van dexamfetamine leiden tot een exacerbatie van de symptomen van gestoord gedrag en denken.

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

Psychotische symptomen die tijdens de behandeling optreden (visuele/tactiele, auditoire hallucinaties en wanen) of manie bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis van een psychotische aandoening of manie kan veroorzaakt worden door dexamfetamine in gebruikelijke doses.

Een gepoolde analyse van diverse kortdurende, placebogecontroleerde studies toonde dat dergelijke symptomen zich in ongeveer 0,1% (4 op de 3482) van de patiënten voordoen die behandeld worden met dexamfetamine of amfetamine gedurende een aantal weken, terwijl deze symptomen bij geen van de patiënten in de placebogroep voorkwamen.
Indien manische of psychotische symptomen optreden, dient een mogelijk causaal verband met dexamfetamine te worden overwogen en kan staken van de behandeling noodzakelijk zijn.

Agressief of vijandig gedrag

Het optreden of verergering van agressie of vijandigheid kan het gevolg zijn van een behandeling met stimulantia. Patiënten die behandeld worden met dexamfetamine dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op het optreden of de verergering van agressief gedrag of vijandigheid bij de aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en vervolgens om de 6 maanden en bij elk bezoek. De artsen dienen de noodzaak van een dosisaanpassing te overwegen bij patiënten die gedragsveranderingen tonen.

Suïcidale gedachten

Patiënten die suïcidale gedachten krijgen of suïcidaal gedrag vertonen tijdens de behandeling voor ADHD dienen direct door de arts te worden beoordeeld. Een exacerbatie van een onderliggende psychiatrische aandoening en een mogelijk causaal verband met de dexamfetaminebehandeling dienen te worden overwogen. De behandeling van een onderliggende psychiatrische aandoening kan noodzakelijk zijn en het stopzetten van dexamfetamine dient overwogen te worden.

Tics

Dexamfetamine wordt geassocieerd met het optreden of de exacerbatie van motorische en verbale tics. Verslechtering van het syndroom van Tourette is eveneens gemeld. Voorafgaand aan het gebruik van dexamfetamine dient de familieanamnese en een klinische evaluatie van tics of het syndroom van Tourette bij kinderen plaats te vinden. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het optreden of de verslechtering van tics tijdens de behandeling met dexamfetamine. Controle dient bij elke dosisaanpassing plaats te vinden en vervolgens minstens om de 6 maanden of bij elk bezoek.

Angst, agitatie of spanning

Dexamfetamine wordt geassocieerd met de verslechtering van pre-existente angst, agitatie of spanning. Voorafgaand aan het gebruik van dexamfetamine dient een klinische evaluatie van angst, agitatie of spanning plaats te vinden en dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op het ontstaan van of verslechtering van deze symptomen tijdens de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en dan vervolgens minstens om de 6 maanden of bij elk bezoek.

Vormen van bipolaire stoornis

Het gebruik van dexamfetamine ter behandeling van ADHD bij patiënten met comorbide bipolair stoornis (incl. onbehandeld type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornis) dient uiterst voorzichtig plaats te vinden vanwege de mogelijkheid van uitlokking van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaand aan het starten van de behandeling met dexamfetamine dienen patiënten met comorbide depressieve symptomen adequaat te worden gescreend om te bepalen of er een risico is op bipolaire stoornis. Een dergelijke screening omvat een gedetailleerde psychiatrische anamnese, inclusief een familieanamnese van suïcide, bipolaire stoornis en depressie. Nauwlettende continue controle is bij deze patiënten van wezenlijk belang (zie boven "Psychiatrische stoornissen' en rubriek 4.2). Patiënten dienen bij elke aanpassing van de dosis, minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek te worden gecontroleerd.

Groei

Een matig verlaagde gewichtstoename en groeiachterstand zijn gemeld bij langetermijngebruik van dexamfetamine bij kinderen.

De effecten van dexamfetamine op de uiteindelijke lengte en uiteindelijk gewicht zijn onbekend en worden onderzocht.
Tijdens dexamfetaminebehandeling dient de groei te worden gecontroleerd. Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd; Bij patiënten die niet volgens de verwachting groeien en niet volgens de verwachtingen in gewicht toenemen is een onderbreking van de behandeling mogelijk noodzakelijk.
Als een afname van de eetlust tijdens de behandeling met dexamfetamine optreedt, mag het geneesmiddel alleen uiterst voorzichtig worden toegediend aan patiënten met anorexia nervosa.

Toevallen

Dexamfetamine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met epilepsie. Dexamfetamine kan de convulsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen, bij patiënten met eerdere EEG-afwijkingen bij afwezige toevallen, en zelden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van convulsies en EEG-afwijkingen. Indien de frequentie van de toevallen toeneemt, of als er zich nieuwe toevallen voordoen, dient dexamfetamine te worden gestaakt.

Misbruik, onjuist gebruik en fraude

Patiënten dienen gecontroleerd te worden vanwege het risico op verhandeling, onjuist gebruik en misbruik van dexamfetamine. Het risico is over het algemeen groter bij kortwerkende stimulantia dan bij overeenkomstige langwerkende producten (zie rubriek 4.1).

Dexamfetamine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een bekende drugs- of alcoholverslaving vanwege het gevaar voor misbruik, onjuist gebruik en verhandeling.

Het chronische misbruik van dexamfetamine kan tot tolerantie en psychologische afhankelijkheid leiden met min of meer afwijkend gedrag. Duidelijke psychotische episodes kunnen optreden, met name als reactie op parenteraal misbruik.

Verschijnselen van chronische amfetamine-intoxicatie zijn ernstige dermatoses, uitgesproken slapeloosheid, verwardheid, hyperactiviteit en persoonlijkheidsveranderingen. Het meest ernstige teken van chronische amfetamine-intoxicatie is een psychose die in de meeste gevallen nauwelijks te onderscheiden valt van schizofrenie. Een dergelijke psychose komt na oraal gebruik van amfetamines echter zelden voor. Er zijn tevens meldingen gemaakt van intracerebrale bloeding. Ernstige cardiovasculaire voorvallen die zijn waargenomen in verband met misbruik van amfetamine waren plotselinge doos, cardiomyopathie en myocardinfarct.

De leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van factoren voor middelenmisbruik (zoals comorbide dwarsheid-ongehoorzaamheid of gedragsstoornis en bipolaire stoornis), eerder of huidig middelenmisbruik dienen allemaal mee te worden gewogen bij de beslissing over een behandeling voor ADHD. Voorzichtigheid is geboden voor emotioneel instabiele patiënten, zoals patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholverslaving. Dergelijke patiënten kunnen de dosering op eigen initiatief verhogen.

Voor sommige patiënten met een hoog risico op middelenmisbruik, zijn dexamfetamine of andere stimulantia mogelijk niet geschikt. Dit kan ook het geval zijn voor andere stimulantia en om die reden dient een therapie zonder stimulantia overwogen te worden.

Onttrekking

Een zorgvuldig toezicht is vereist gedurende het afbouwen van het geneesmiddel, omdat zich hierbij depressie alsmede chronische overactiviteit kan openbaren. Sommige patiënten moet gedurende langere tijd worden gevolgd.

Een zorgvuldig toezicht is ook geboden bij onthouding van geneesmiddelenmisbruik omdat dan een ernstige depressie kan optreden.

Plotseling stoppen na een langdurige innameperiode van hoge doses dexamfetamine kan extreme vermoeidheid alsmede veranderingen in de EEG tijdens de slaap veroorzaken.

Vermoeidheid

Dexamfetamine dient niet te worden toegepast ter preventie of behandeling van normale vermoeidheidstoestanden.

Drugsscreening

Dit product bevat dexamfetamine wat een positieve laboratoriumuitslag kan opleveren voor amfetamines, met name met de immunoassay screeningtest.

Renale of hepatische insufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van dexamfetamine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Bij dergelijke patiënten kunnen de piekplasmawaarden hoger zijn en kan de eliminatie langer duren. Dexamfetamine moet dus uiterst voorzichtig worden gebruikt bij deze patiëntengroep door titratie en dosering zorgvuldig te bepalen.

Hematologische effecten

De veiligheid op lange termijn van behandeling met dexamfetamine is niet volledig bekend. In het geval van leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere veranderingen, inclusief veranderingen die wijzen op ernstige renale of hepatische stoornissen, dient staken van de behandeling overwogen te worden.

Hulpstof: isomalt

Dit geneesmiddel bevat isomalt. Vanwege de aanwezigheid van isomalt in de formulering, dienen patiënten met de zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie dit product niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis, is dexamfetamine gecontraïndiceerd bij patiënten die behandeld worden (op dit moment of binnen de voorafgaande 2 weken) met niet-selectieve, irreversibele MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Onbekend is of dexamfetamine cytochroom P450 (CYP) enzymen remt of induceert. Mede toediening van CYP stoffen met een smalle therapeutische index dient daarom voorzichtig plaats te vinden.

Het is niet bekend in welke mate dexamfetaminemetabolisme afhankelijk is van CYP-enzymen. Medetoediening van potente remmers of induceerders van CYP-enzymen dient voorzichtig plaats te vinden.

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verlagen

Gastro-intestinale aanzurende middelen (guanethidine, reserpine, glutaminezuur HCl, ascorbinezuur, vruchtensappen enz.) verlagen de absorptie van amfetamines.

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verhogen

Urineverzurende middelen (ammoniumchloride, natriumzuurfosfaat, enz.) verhogen de concentratie van de geïoniseerde species van het amfetaminemolecuul, waardoor de urine-uitscheiding wordt verhoogd. Beide groepen middelen verlagen de bloedspiegels en effectiviteit van amfetamines.

Gastro-intestinale alkaliserende middelen (natriumbicarbonaat, enz.**.**) verhogen de absorptie van amfetamines. Urine alkaliserende middelen (acetazolamide, enkele thiazides) verhogen de concentratie van de niet-geïoniseerde species van het amfetaminemolecuul, waardoor de urine-uitscheiding wordt verlaagd. Beide groepen middelen verhogen de bloedspiegels en versterken daardoor de werking van amfetamines.

Gelijktijdige toediening van clonidine en deaxamfetamine kan leiden tot een langere werkingsduur van dexamfetamine.

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verlaagd.

Dexamfetamine kan het sederend effect van antihistaminica tegenwerken.

Dexamfetamine kan de antihypertensieve werking van guanethidine of clonidine remmen. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers kan leiden tot ernstige hypertonie, omdat de therapeutische werking van deze middelen geremd kan worden door dexamfetamine.

De depressieve effecten van opiaten, bijv. respiratoire depressie, kunnen door amfetamine worden verminderd.

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verhoogd.

Halothaan anaesthetica**:** Het risico bestaat van een plotselinge stijging van de bloeddruk tijdens de operatie. Indien de operatie gepland is, dient op de dag van de operatie geen dexamfetaminebehandeling worden gegeven.

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen. Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Tentin toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met vasopressoren (zie tevens onderdelen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Dexamfetamine kan het adrenerge effect van noradrenaline versterken.

Dexamfetamine kan het analgetische effect van meperidine versterken.

De analgetische werking van morfine kan versterkt worden door het gelijktijdige gebruik van dexamfetamine.

Middelen die de effecten van amfetamines verhogen

Er zijn meldingen over de remming door dexamfetamine van het metabolisme van cumarine anticoagulantia, anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne en primidone) en enkele antidepressiva (tricyclische en selectieve serotonine heropnameremmers). Bij het starten en stoppen van de behandeling met dexamfetamine, kan het nodig zijn de dosering van deze geneesmiddelen aan te passen en de geneesmiddelplasmaconcentraties vast te stellen (of voor cumarine, coagulatietijden).

Disulfiram kan het metabolisme en de uitscheiding van dexamfetamine vertragen.

Middelen die de effecten van amfetamines verlagen

Adrenerge blokkers (bijv. propranolol), lithium en α-methyltyrosine kunnen de effecten van dexamfetamine aanscherpen.

Gelijktijdig gebruik van haloperidol kan de centraal stimulerende effecten van dexamfetamine remmen. Acute dystonie is waargenomen bij gelijktijdige toediening van haloperidol.

De absorptie van anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne, primidone en ethosuximide) kan door dexamfetamine worden vertraagd.

Gebruik met alcohol

Alcohol kan de bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel op psychoactieve geneesmiddelen, waaronder dexamfetamine, verergeren. Het is voor patiënten tijdens de behandeling daarom beter geen alcohol te gebruiken.

Fenothiazines, bijv. chloorpromazine blokkeren dopaminereceptoren, waardoor de centraal stimulerende effecten van amfetamines worden geremd, en kunnen gebruikt worden ter behandeling van amfetaminevergiftiging.

Interacties geneesmiddel/laboratoriumtests

Amfetamines kunnen leiden tot een significante toename van de corticosteroïdenspiegel in het plasma. Deze toename is ’s avonds het grootst. Amfetamines kunnen van invloed zijn op de bepaling van steroïden via de urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dexamfetamine bij zwangere vrouwen.
Gegevens uit een cohortstudie met in totaal ongeveer 5570 zwangerschappen met blootstelling aan amfetamine in het eerste trimester wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Gegevens uit een andere cohortstudie met ongeveer 3100 zwangerschappen met blootstelling aan amfetamine tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap, wijzen op een verhoogd risico op zwangerschapsvergiftiging en vroeggeboorte.
Kinderen van moeders die afhankelijk zijn van amfetamine toonden een verhoogd risico op premature geboorte en verlaagd geboortegewicht.

Bovendien kunnen deze kinderen onthoudingsverschijnselen ontwikkelen zoals dysforie, inclusief overprikkelbaarheid en uitgesproken uitputtingsverschijnselen.

Resultaten van dierstudies tonen dat hoge doses dexamfetamine reproductiviteitstoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Tentin gedurende zwangerschap is niet aanbevolen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van Tentin te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Borstvoeding

Dexamfetamine wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met/ af te zien van Tentin, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

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

Dexamfetamine kan duizeligheid, slaperigheid en gezichtsstoornissen veroorzaken, met inbegrip van moeilijke accommodatie, diplopie en wazig zien. Het heeft mogelijk een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten op deze mogelijke effecten worden gewezen, en hen moet worden geadviseerd potentieel gevaarlijke activiteiten zoals autorijden of bedienen van apparatuur te vermijden als ze die effecten ondervinden.

4.8 Bijwerkingen

Informatie over de frequentie van deze effecten werd verkregen uit gepubliceerde klinische studies en meta-analyses, alsook uit veiligheidsinformatie van het MHRA.

Beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)

Zeer zelden (<<1/10.000)
Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: Anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Hartaandoeningen
Vaak: Aritmie, palpitaties, tachycardie
Zelden: Angina pectoris
Zeer zelden: Hartstilstand
Niet bekend: Cardiomyopathie, myocardinfarct

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen
Zeer zelden: Syndroom van Tourette
Oogaandoeningen
Zelden: Problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond
Deze effecten treden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door inname van de medicijnen tijdens de maaltijd.
Niet bekend: Ischemische colitis, diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Onbekend: Pijn op de borst, hyperpyrexie, vermoeidheid, plotselinge dood (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen
Zeer zelden: abnormale leverfunctie van hepatische enzymstijgingen tot hepatisch coma

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: overgevoeligheid inclusief angioedeem en anafylaxe

Onderzoeken
Vaak: Veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijging)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: Verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen
Niet bekend: Acidose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: Artralgie
Zelden: groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen
Zeer zelden: Spierkrampen
Niet bekend: Rhabdomyolyse

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit
Zelden: Vermoeidheid
Zeer zelden: Convulsies, chorea-achtige bewegingen, intracraniale bloeding
Niet bekend: Ataxie, duizeligheid, dysgeusie, concentratieproblemen, hyperreflexie, beroerte, tremor

In zeer zeldzame gevallen werd het neuroleptisch maligne syndroom (NMS) waargenomen. Deze meldingen waren echter slecht gedocumenteerd en in de meeste gevallen ontvingen deze patiënten ook andere geneesmiddelen. De rol van dexamfetamine in de ontwikkeling van NMS is dus niet duidelijk.

Psychische stoornissen
Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit
Vaak: afwijkend gedrag, agressie, opwinding, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid
Zeer zelden: hallucinaties, psychose / psychotische reacties, suïcidaal gedrag (incl. geslaagde suïcide), tics, verslechtering van reeds bestaande tics
Niet bekend: verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid

Nier-en urinewegaandoeningen
Niet bekend: Nierbeschadiging

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: Impotentie

Huid en onderhuidaandoeningen
Zelden: uitslag, urticaria
Zeer zelden: Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, vaste geneesmiddeleruptie
Niet bekend: Zweten, alopecia

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden: Cerebrale vasculitis en/of occlusie
Niet bekend: Cardiovasculaire collaps, Raynaud-fenomeen

Gemeld zijn toxische hypermetabolische status, gekenmerkt door tijdelijke hyperactiviteit, hyperpyrexie, acidose, en overlijden door cardiovasculaire collaps.

Staken of verlagen van hoog en langdurig amfetaminegebruik kan onttrekkingsymptomen veroorzaken. Symptomen zijn dysfore stemming, vermoeidheid, levendige en onprettige dromen, slapeloosheid of overmatig slapen, verhoogde eetlust, psychomotorische achteruitgang of agitatie, anhedonie en verlangen naar het geneesmiddel.

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

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

Acute overdosis, voornamelijk vanwege overstimulatie van het centrale en sympathische zenuwstelsel, kan leiden tot braken, agitatie, agressie, tremoren, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (gevolgd door coma), euforie, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, mydriasis, droge slijmvliezen, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, pijn op de borst, tachycardie, palpitaties, cardiale aritmieën, hypertensie, respiratoire depressie, coma, circulatoire collaps en overlijden.

De individuele patiëntrespons kan variëren en toxische verschijnselen kunnen zich al met erg kleine overdoseringen voordoen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen dexamfetamine overdosis. De behandeling bestaat uit passende ondersteunende maatregelen. De patiënt moet worden beschermd tegen zelfverwonding en tegen externe stimuli die de reeds bestaande overstimulatie zouden kunnen verergeren. Indien de verschijnselen en symptomen niet al te ernstig zijn en de patiënt bij bewustzijn is, kan de maag worden geledigd door het opwekken van braken wanneer het geneesmiddel niet langer dan een uur geleden is ingenomen. Andere maatregelen ter detoxificatie van de darmen zijn onder andere toediening van geactiveerde kool en een purgeermiddel.

Overmatige stimulatie of convulsies kunnen worden behandeld met benzodiazepines.

Voor een adequate circulatie en respiratoire uitwisseling is intensive care aangewezen; externe koelingsprocedures kunnen noodzakelijk zijn in verband met hyperpyrexie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica; psychostimulantia, middelen voor ADHD en noötropica; centraal werkende sympathomimetica

ATC-code: N06BA02

Werkingsmechanisme

Dexamfetamine is een sympathomimetisch amine met een centraal stimulerende en anorectische activiteit.

Farmacodynamische effecten

De perifere werking bestaat uit stijgingen van systolische en diastolische bloeddrukken en zwakke bronchodilaterende en respiratiestimulerende werking. Er is noch specifiek bewijs voor het mechanisme van mentale en gedragsmatige effecten van amfetamines bij kinderen, noch sluitend bewijs voor hoe deze effecten verband houden met de toestand van het centraal zenuwstelsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van dexamfetime 10 en 20 mg tabletten (dosis 20 mg) zonder voedsel worden gemiddelde C_{max} waarden van ongeveer 43 ng/ml bereikt na 2,5 uur. Inname met voedsel beïnvloedde de C_{max} en de AUC waarden niet.

Distributie
Na orale inname, werden amfetamines snel gedistribueerd naar de grote orgaansystemen. Amfetamines zijn zeer oplosbaar in vetten en kunnen de bloed-hersenbarrière passeren. Concentraties die in het centrale zenuwstelsel worden bereikt kunnen 8 maal hoger zijn dan plasmaspiegels. De plasmabinding van amfetamine ligt gemiddeld tussen 15 en 34%.

Biotransformatie
De biotransformatie van amfetamine vindt plaats in de lever en omvat voornamelijk hydroxylatie en conjugatie met glucoronzuur waardoor meer hydrofiele componenten ontstaan die gemakkelijker kunnen worden geëlimineerd. kleinere hoeveelheden amfetamine worden geconverteerd naar

norefedrine door oxidatie. Hydroxylatie produceert een actief metaboliet (O-hydroxynorefedrine) dat werkt als een namaak-neurotransmitter en verantwoordelijk kan zijn voor bepaalde effecten van het geneesmiddel, met name bij chronische gebruikers.

Eliminatie
Amfetamine wordt primair uitgescheiden in de urine; tubulaire reabsorptie is echter relatief hoog vanwege de lipofiele eigenschappen. De eliminatie van amfetamine is pH-afhankelijk, d.w.z. bij een laag pH kan ongeveer 80% van de amfetamine binnen 24 uur geëlimineerd worden in ongewijzigde vorm; in alkalische urine wordt slechts 2–3% van de amfetamine geëlimineerd als vrij amfetamine.. De biobeschikbaarheid van de tabletten werd in 18 gezonde patiënten gemeten. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma is ongeveer 10,2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies naar algemene toxiciteit, veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit van dexamfetamine toonden geen bijwerkingen die niet reeds bekend waren bij de mens.

In studies naar reproductietoxiciteit van dexamfetamine bij de muis werd een verhoogd risico van misvormingen waargenomen, maar slechts bij doses die 41 maal zo hoog waren als de humane dosis. Bij ratten die behandeld werden met een dosis die overeenkwam met 12,5 maal de humane dosis en konijnen die behandeld werden met doses dexamfetamine die 7 maal de humane dosis waren werden geen embryotoxische effecten gezien.

Gedragsstudies bij knaagdieren toonden een vertraagde ontwikkeling, gedragssensitisatie alsmede verhoogde motorische activiteit in het nageslacht na prenatale blootstelling aan dexamfetamine op met humane therapeutische dosisniveaus vergelijkbare dosisniveaus. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isomalt (E953)
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172) in Tentin 10 mg
Rood ijzeroxide (E172) in Tentin 20 mg

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tentin 10 mg:

Dozen met 20, 30 of 50 tabletten in PVC/PVdC transparante blisterverpakkingen door middel van hitte verzegeld op aluminiumfolie.

Tentin 20 mg:
Dozen met 20 of 30 tabletten in PVC/PVdC transparante blisterverpakkingen door middel van hitte verzegeld op aluminiumfolie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Duitsland

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

10 mg: RVG 126113
20 mg: RVG 126116

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.2, 4.5 en 4.6: 19 augustus 2022