

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dexamfetaminesulfaat Waymade 5 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat.

Hulpstof met bekend effect: lactose 152 mg, sucrose 14 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Witte tot gebroken witte ronde tabletten met een diameter van 9 mm en een breukstreep op een zijde.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dexamfetaminesulfaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor attentiondeficit/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 ICD10 en dient gebaseerd te zijn op een volledige multidisciplinaire beoordeling van de patiënt.

De diagnose kan niet alleen worden gesteld op basis van de aanwezigheid van een of meer symptomen.

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 oneigenlijk gebruik.

Plaatsing in een geschikt educatief programma is essentieel, en psychosociale interventie is over het algemeen noodzakelijk.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

### 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 rubrieken 4.3 en 4.4) te documenteren.

Net zoals bij andere stimulantia dient voorafgaand aan het voorschrijven rekening te worden gehouden met de kans op misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik van dexamfetamine (zie rubriek 4.4).

#### *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 groeischema 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 oneigenlijk gebruik, onjuist gebruik en misbruik van dexamfetamine.

### Dosering

De dosistitratie moet beginnen met de laagst mogelijke dosis. Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine. De dosering dient individueel te worden aangepast aan de therapeutische behoeften en de respons van de patiënt.

De aanbevolen startdosis is 5 mg een- 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 comorbiditeiten.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen / ADHD dienen de tijdstippen waarop de doses Dexamfetamine worden toegediend gekozen te worden voor het beste effect wanneer het, het meest nodig is om school- en sociale gedragsproblemen te bestrijden. Normaal wordt de eerste opbouwende

dosis 's ochtends gegeven. Dexamfetamine 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. De beslissing om dexamfetamine eenmaal of tweemaal daags toe te dienen, dient te worden gebaseerd op het verloop van de symptomen op verschillende tijden van de dag.

### Langetermijngebruik

De veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van dexamfetamine zijn niet vastgesteld. Aan amfetaminen is een hoog risico van misbruik verbonden. Langdurig gebruik van dexamfetamine kan mogelijk leiden tot afhankelijkheid en moet worden vermeden.

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). Dosisverlaging en afbouw wordt noodzakelijk na langdurig gebruik, aangezien vermoeidheid en depressie kunnen volgen op abrupte stopzetting van de behandeling. 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 dan wel gestaakt.

### *Bijzondere populaties*

#### *Kinderen jonger dan 6 jaar*

De veiligheid en effectiviteit van Dexamfetamine bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld.

Dexamfetamine dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

#### *Volwassenen*

Dexamfetamine is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen zijn niet vastgesteld.

#### *Ouderen*

Dexamfetamine dient niet te worden gebruikt bij ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

### Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van dexamfetamine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De piekplasmaconcentraties kunnen hoger zijn, en de eliminatie kan verlengd zijn bij deze patiënten (zie rubriek 4.4). Dexamfetamine moet dus uiterst voorzichtig worden gebruikt bij deze patiëntengroep door titratie en dosering zorgvuldig te bepalen.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het effect van voedsel op de absorptie van dexamfetamine uit Dexamfetaminesulfaat Waymade 5 mg tabletten is niet onderzocht, en daarom kan een mogelijk effect van voedsel op de absorptie niet worden uitgesloten. Aanbevolen wordt daarom Dexamfetaminesulfaat Waymade 5 mg tabletten op een standaard wijze in te nemen in relatie met maaltijden, d.w.z. dat de doses op dezelfde tijd ten opzichte van de maaltijden moeten worden ingenomen, elke dag, bij voorkeur bij of direct na de maaltijd.

In het geval van een overgeslagen dosis kan de toediening van dexamfetamine de volgende dag worden hervat. Doses in de namiddag dienen te worden vermeden vanwege de kans op insomnie.

### **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 kanalopathieën (stoornissen door de disfunctie van ionenkanalen).
- Gevorderde arteriosclerose.
- Gelijkijdig gebruik van monoamine-oxidaseremmers (MAOI) of binnen 14 dagen na MAOI-behandeling.
- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, hyperexciteerbaarheid, 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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### 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 rubrieken 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust, en de ontwikkeling van de novo of verslechtering van preexistente 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 het geneesmiddel op lange termijn 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.

### Onttrekking

Een zorgvuldig toezicht is vereist gedurende het afbouwen van het geneesmiddel, omdat zich hierbij depressie alsmede chronische overactiviteit kan openbaren. Sommige patiënten moeten 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.

### Voorschrijving en verstrekking

Dexamfetamine dient te worden voorgeschreven of verstrekt in de laagst mogelijke hoeveelheid om het risico op mogelijke overdosering bij de patiënt tot een minimum te beperken.

### Misbruik, onjuist gebruik en oneigenlijk gebruik

Patiënten dienen gecontroleerd te worden vanwege het risico op oneigenlijk gebruik, onjuist gebruik en misbruik van dexamfetamine.

Het risico is over het algemeen hoger bij kortwerkende stimulantia dan bij de overeenkomstige langwerkende producten (zie rubriek 4.1).

Men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere kinderen en adolescenten.

Dexamfetamine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een bekende drugs- of alcoholverslaving vanwege het gevaar voor misbruik, onjuist gebruik en oneigenlijk gebruik. Het chronische misbruik van dexamfetamine kan tot duidelijke tolerantie en psychologische afhankelijkheid leiden met verschillend afwijkend gedrag. Openlijke psychotische episodes kunnen optreden, met name als reactie op parenteraal misbruik.

Verschijselen van chronische amfetamine-intoxicatie zijn ernstige dermatosen, 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 dood, cardiomyopathie en myocardinfarct.

Onjuist gebruik van orale amfetamine leidde ook tot acute interstitiële nefritis en acuut nierfalen en er werd hyperglykemie waargenomen na onjuist gebruik van orale dexamfetaminetabletten. De leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van factoren voor middelenmisbruik (zoals comorbide dwarsheid-ongehoorzaamheid of gedragsstoornis en bipolaire stoornis), en eerder of huidig middelenmisbruik dienen allemaal mee te worden gewogen bij de beslissing over een behandeling voor ADHD. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van emotioneel instabiele patiënten, bijv. patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholverslaving, aangezien dergelijke patiënten de dosering op eigen initiatief kunnen verhogen.

Voor sommige patiënten met een hoog risico op middelenmisbruik is dexamfetamine mogelijk niet geschikt. Om die reden dient een therapie zonder stimulantia overwogen te worden.

### 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.

### 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) en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd 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 palpaties, uitzonderlijke pijn op de borst, onverklaarde syncope, dyspneu 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 gecontra-indiceerd is.

Het gebruik van dexamfetamine is gecontra-indiceerd bij bepaalde pre-existente cardiovasculaire stoornissen tenzij specialistisch pediatriesch 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 het optreden van 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 gecontra-indiceerd 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. Er zijn weinig aanwijzingen dat patiënten met een verhoogd risico kunnen worden geïdentificeerd en de eerste verschijnselen zijn vaak pas een eerste indicatie van een onderliggend klinisch probleem. Een vroege diagnose, gebaseerd op een hoge verdenkingsindex, kan een snelle staking van dexamfetamine en een snelle behandeling mogelijk maken. 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 gecontra-indiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale parese.

### Beoordeling van de cardiovasculaire toestand bij patiënten die worden behandeld met stimulantia

Bij alle patiënten die worden overwogen voor behandeling met stimulantia, dient een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen en dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om te beoordelen of er een hartziekte aanwezig is (waaronder beoordeling van een familievoorgeschiedenis van plotselinge dood of ventriculaire aritmie) en alle patiënten dienen verder cardiaal te worden geëvalueerd indien de bevindingen wijzen op een dergelijke ziekte (bijv. electrocardiogram of echocardiogram). Patiënten bij wie symptomen ontstaan zoals pijn op de borst bij inspanning, onverklaarde syncope of andere symptomen die wijzen op een hartziekte tijdens behandeling met stimulantia, dienen onmiddellijk een cardiale evaluatie te ondergaan.

### 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.

#### Psychotische of manische symptomen

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.

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 kunnen 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.

#### 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 'Psychische 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 verwachting in gewicht toenemen is een onderbreking van de behandeling mogelijk noodzakelijk.

Aangezien tijdens de behandeling met dexamfetamine een afname van de eetlust kan optreden, 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.

### 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 screeningstest.

### 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.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vanwege een mogelijke hypertensieve crisis is dexamfetamine gecontra-indiceerd 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. Medetoediening 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 dexamfetamine 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 een operatie is gepland mag dexamfetamine niet worden gebruikt op de dag van de operatie.

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen.

Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Dexamfetaminesulfaat Waymade 5 mg tabletten 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 kunnen versterken**

Er zijn meldingen dat dexamfetamine het metabolisme van cumarine anticoagulantia, anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne en primidone) en enkele antidepressiva (tricyclische en selectieve serotonineheropnameremmers) kan tegenwerken. 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, coagulatie tijden).

Disulfiram kan het metabolisme en de uitscheiding van dexamfetamine vertragen.

#### **Middelen die de effecten van amfetamines kunnen verlagen**

Adrenerge blokkers (bijv. propranolol), lithium en  $\alpha$ -methyltyrosine kunnen de effecten van dexamfetamine verminderen.

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.

#### **Interacties geneesmiddel/laboratoriumtests**

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

#### **Gebruik met alcohol**

Alcohol kan de bijwerkingen van psychoactieve geneesmiddelen, waaronder dexamfetamine, op het centraal zenuwstelsel 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.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er is een beperkte hoeveelheid 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 verslaafd zijn aan amfetamine blijken een verhoogd risico te lopen op vroeggeboorte en een lager geboortegewicht.

Bovendien kunnen deze kinderen ontwenningsverschijnselen ontwikkelen zoals dysforie, inclusief overprikkelbaarheid en uitgesproken uitputting.

Resultaten van dierstudies tonen dat dexamfetamine reproductiviteitstoxiciteit kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van Dexamfetaminesulfaat Waymade 5 mg tabletten te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

### **Borstvoeding**

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

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

### **Vruchtbaarheid**

De effecten van dexamfetamine op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

## **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.

Dexamfetaminesulfaat kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die werden waargenomen bij behandeling met dexamfetamine zijn voornamelijk een weerspiegeling van de bijwerkingen die vaak gepaard gaan met het gebruik van stimulantia. Zeer vaak

en vaak voorkomende bijwerkingen zijn een verminderde eetlust, insomnie, droge mond, hoofdpijn, bovenbuikpijn en een verlaagd gewicht.

Bijwerkingen die op zijn minst als mogelijk verbandhoudend met dexamfetamine worden beschouwd staan hieronder vermeld per lichaamssysteem, orgaansoort en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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, palpities, 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, mydriase

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak: buikpijn en krampen, misselijkheid, braken, droge mond

Deze effecten treden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door gelijktijdige inname van voedsel.

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 anafylaxie

### **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: Rabdomyolyse

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit

Zelden: Vermoeidheid

Zeer zelden: Convulsies, chorea-achtige bewegingen, intracraniale bloeding. 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.

Niet bekend: Ataxie, duizeligheid, dysgeusie, concentratieproblemen, hyperreflexie, beroerte, tremor

### **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: huiduitslag, 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

Een toxische hypermetabolische status gekenmerkt door tijdelijke hyperactiviteit, hyperpyrexie, acidose, en overlijden door cardiovasculaire collaps is gemeld.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://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 (kan worden gevolgd door coma), euforie, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, mydriase, droge slijmvlies, blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, tachycardie, palpities, respiratoire depressie, coma en overlijden. Cardiovasculaire effecten omvatten borstkaspijn, aritmieën, hypertensie en circulatoire collaps. Gastro-intestinale symptomen omvatten misselijkheid, braken, diarree en buikkrampen. Fatale vergiftiging wordt gewoonlijk voorafgegaan door convulsies en coma.

De individuele patiëntrespons kan sterk 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, en wanneer het geneesmiddel niet langer dan een uur geleden is ingenomen, kan de maag worden geledigd door het opwekken van braken of een maagspoeling. 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.

In het geval van een overdosering van amfetamine moet een centrum voor bestrijding van vergiftiging worden geraadpleegd voor advies of moet worden behandeld zoals klinisch aangewezen. Bij de

behandeling van patiënten met een overdosering dient rekening te worden gehouden met de langere werkingsduur van amfetamine.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Centraal werkende sympathomimetica

ATC-code: N06BA02.

Dexamfetamine is een sympathomimetisch amine met een centraal stimulerende en anorectische activiteit. Het therapeutische werkingsmechanisme van amfetamine bij ADHD is niet volledig vastgesteld, er wordt echter aangenomen dat het een gevolg is van het vermogen om de heropname van norepinefrine en dopamine in de presynaptische neuron te blokkeren en de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte te verhogen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Dexamfetamine wordt gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagarmkanaal. Het is resistent tegen metabolisme door monoamine oxidase. Het wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd oudergeneesmiddel samen met enkele gehydroxyleerde metabolieten. De eliminatie neemt toe in zure urine. Na hoge doses kan de eliminatie via de urine enkele dagen duren.

### **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.

Gedragstudies 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**

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Acacia, gesproeidroogd

Sucrose

Talk



Stearinezuur

Paraffine, licht vloeibaar

Water, gezuiverd

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen in een doos met 28, 30, 50 en 100 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

1101CM, Amsterdam

Nederland

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

RVG 130466

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 2023/ Verlenging van de vergunning: 12 februari 2024.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 10 januari 2024