

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Attenfarm 5 mg tabletten
Attenfarm 10 mg tabletten
Attenfarm 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Attenfarm 5 mg:
Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat

Attenfarm 10 mg:
Elke tablet bevat 10 mg dexamfetaminesulfaat

Attenfarm 20 mg:
Elke tablet bevat 20 mg dexamfetaminesulfaat

Hulpstof met bekend effect:
Isomalt (E953) 147,5 mg per 5 mg tablet
Isomalt (E953) 148,5 mg per 10 mg tablet
Isomalt (E953) 138,5 mg per 20 mg tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Attenfarm 5 mg:
Witte tot gebroken witte, klavervormige tabletten met een diameter van 8 mm met een diepe kruisvormige breukstreep aan de bovenkant van de tablet en een ondiepe kruisvormige breukstreep aan de onderkant van de tablet. Elk kwart van de onderkant van de tablet heeft de inscriptie "S". De breukstrepen zijn om het verdelen in gelijke doses en het inslikken te vergemakkelijken.

Attenfarm 10 mg:
Witte tot gebroken witte, klavervormige tabletten met een diameter van 8 mm met een diepe kruisvormige breukstreep aan de bovenkant van de tablet en een ondiepe kruisvormige breukstreep aan de onderkant van de tablet. Elk kwart van de onderkant van de tablet heeft de inscriptie "M". De breukstrepen zijn om het verdelen in gelijke doses en het inslikken te vergemakkelijken.

Attenfarm 20 mg:
Witte tot gebroken witte, klavervormige tabletten met een diameter van 8 mm met een diepe kruisvormige breukstreep aan de bovenkant van de tablet en een ondiepe kruisvormige breukstreep aan de onderkant van de tablet. Elk kwart van de onderkant van de tablet heeft de inscriptie "L". De breukstrepen zijn om het verdelen in gelijke doses en het inslikken te vergemakkelijken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Attenfarm is geïndiceerd voor gebruik als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma bij *attention-deficit/hyperactivity disorder* (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ofwel ADHD) bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar wanneer de respons op 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 huidige DSM-criteria 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 gebruik bij alle kinderen met ADHD en de beslissing om dexamfetamine te gebruiken dient te worden genomen op basis van een zeer 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 verhandeling.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine. De dosistitratie moet worden gestart bij de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen dagelijkse 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 de mate van geobserveerde werkzaamheid.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen/ADHD dienen de tijdstippen waarop de doses Attenfarm 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 verhoogde dosis 's ochtends gegeven. Attenfarm dient niet te laat na de lunch te worden ingenomen om slaapproblemen te voorkomen.

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

De maximale dagelijkse dosis bij kinderen en adolescenten is gewoonlijk 20 mg, hoewel doses van 40 mg in zeldzame gevallen noodzakelijk kunnen zijn voor een optimale titratie. De beslissing om Attenfarm éénmaal of tweemaal daags te geven moet gebaseerd zijn op het verloop van de symptomen op verschillende tijdstippen van de dag.

Gebruik op lange termijn

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 proefperioden zonder medicatie om te bepalen hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Aanbevolen wordt om dexamfetamine minstens éénmaal 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.

Dosisverlaging en stopzetting

De behandeling moet stopgezet 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 gestopt.

Bijzondere populaties

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Attenfarm bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 6 jaar zijn niet vastgesteld. Attenfarm dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij volwassenen

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

Ouderen

Attenfarm 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 breukstrepen zijn om het verdelen in gelijke doses en het inslikken te vergemakkelijken.

Om de tablet te breken, legt u de tablet op een hard oppervlak met de bolle 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 stukken. Na het innemen van de gedeelde tablet moet wat vloeistof worden gedronken, zoals water.

Het effect van voedsel op de absorptie van dexamfetamine uit Attenfarm-tabletten is niet onderzocht, en daarom kan een mogelijk effect van voedsel op de absorptie niet worden uitgesloten. Aanbevolen wordt daarom om Attenfarm-tabletten op een standaardwijze in te nemen in relatie met het tijdstip van de maaltijden, d.w.z. dat de doses op dezelfde tijd ten opzichte van het tijdstip van de maaltijden moeten worden ingenomen, elke dag, bij voorkeur bij of vlak na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sympathicomimetische aminen
- Glaucoom
- Feochromocytoom
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina pectoris, hemodynamisch significante congenitale hartaandoening, cardiomyopathieën, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanaalopathieën (stoornissen veroorzaakt door de disfunctie van ionkanalen)
- Gevorderde arteriosclerose
- Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na behandeling met MAO-remmers
- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose

- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale gedachten, overmatige prikkelbaarheid, 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 aandoeningen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen inclusief 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 vóór de 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 psychische stoornissen of symptomen, familieanamnese van plotselinge hartdood/onverklaarde dood en nauwkeurige opname van lengte en gewicht vóór de behandeling op een groeischema te documenteren (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Continue monitoring

Groei, psychische en cardiovasculaire status dienen continu te worden bewaakt (zie rubriek 4.4).

- Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een percentiengrafiek 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 psychische stoornissen, inclusief depressie en agressief gedrag, dienen 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 op het risico voor verhandeling, onjuist gebruik en misbruik van dexamfetamine.

Langetermijngebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en werkzaamheid van langetermijngebruik van dexamfetamine werden niet systematisch onderzocht in gecontroleerde trials. Dexamfetaminebehandeling dient niet en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Een dexamfetaminebehandeling wordt normaal gesproken tijdens of na de puberteit beëindigd. Patiënten die langetermijntherapie krijgen (d.w.z. langer dan 12 maanden) dienen onder zorgvuldige, constante controle te staan overeenkomstig de richtlijnen in de rubrieken 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust en ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van pre-existente psychische stoornissen. Psychische stoornissen waar men bedacht op moet zijn, worden hieronder beschreven en zijn onder meer (maar zijn niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, wanen, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, terugtrekking 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 periodiek herevaluaties van het nut van de behandeling te verrichten door middel van proefperioden zonder medicatie om te bepalen hoe de patiënt functioneert zonder farmacotherapie. Aanbevolen wordt om dexamfetamine minstens eenmaal per jaar te staken om de toestand van het kind te beoordelen (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 beoordeling op familiegeschiedenis van plotselinge cardiale of onverklaarde dood of maligne aritmie) en lichamelijk onderzoek te worden verricht om de aanwezigheid van een cardiale ziekte vast te stellen. Zij dienen verdere specialistische cardiale evaluatie te ondergaan als de eerste bevindingen op een dergelijke voorgeschiedenis of ziekte wijzen. Patiënten die tijdens de behandeling met dexamfetamine symptomen ontwikkelen, zoals palpaties, uitzonderlijke pijn op de borst, onverklaarde syncope, dyspneu of andere symptomen die wijzen op een cardiale ziekte tijdens behandeling met dexamfetamine, dienen onmiddellijk een specialistische cardiale evaluatie te ondergaan.

De cardiovasculaire status dient zorgvuldig te worden gecontroleerd. Bloeddruk en polsslag dienen bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste elke 6 maanden op een percentiële grafiek te worden vastgelegd.

Behandeling met stimulerende middelen kan in het algemeen leiden tot een lichte stijging van de bloeddruk (ongeveer 2-4 mmHg) en een stijging van de hartslag (ongeveer 3-6 slagen/minuut). Bij enkele patiënten kunnen deze waarden hoger zijn. De klinische gevolgen op korte en lange termijn van deze cardiovasculaire effecten bij kinderen en adolescenten zijn niet bekend, maar de mogelijkheid van klinische complicaties kan niet worden uitgesloten als gevolg van de effecten die werden waargenomen in de gegevens van het klinisch onderzoek. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten van wie de onderliggende medische aandoeningen kunnen verslechteren door een verhoging van de bloeddruk of hartslag. Zie rubriek 4.3 voor aandoeningen waarbij behandeling met dexamfetamine gecontra-indiceerd is.

Het gebruik van dexamfetamine is gecontra-indiceerd bij bepaalde reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen, tenzij cardiaal advies van een pediatriesch specialist is 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, van wie sommigen cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen alleen al een verhoogd risico op plotseling overlijden met zich mee kunnen brengen, worden stimulerende middelen niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten met bekende cardiale structurele afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen of andere ernstige cardiale problemen die hen extra kwetsbaar kunnen maken voor het optreden van sympathicomimetische effecten van een stimulerend middel (zie rubriek 4.3).

Cardiovasculaire voorvallen

Misbruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel kan in verband worden gebracht met plotselinge dood en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Gevallen van cardiomyopathie zijn waargenomen bij chronisch gebruik van amfetamine.

Cerebrovasculaire aandoeningen

Zie rubriek 4.3 voor cerebrovasculaire aandoeningen waarbij behandeling met dexamfetamine gecontra-indiceerd is. Patiënten met bijkomende risicofactoren (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of gelijktijdige bloeddrukverhogende medicatie) moeten na het starten van de behandeling met dexamfetamine bij elk bezoek worden beoordeeld op neurologische klachten en verschijnselen.

Cerebrale vasculitis lijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op blootstelling aan dexamfetamine. Er is weinig bewijs dat erop wijst dat patiënten met een hoger risico kunnen worden geïdentificeerd en het optreden van de eerste symptomen kunnen de eerste indicatie zijn van een onderliggend klinisch probleem. Vroegtijdige diagnose, gebaseerd op een hoge verdenkingsindex, kan onmiddellijke terugtrekking van dexamfetamine en vroegtijdige behandeling mogelijk maken. De diagnose moet daarom worden overwogen bij elke patiënt die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die consistent zijn met cerebrale ischemie tijdens de behandeling met dexamfetamine. Deze

symptomen kunnen bestaan uit ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse en verstoring van de coördinatie, het gezichtsvermogen, de spraak, de taal of het geheugen.

Behandeling met dexamfetamine is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met hemiplegische hersenverlamming.

Psychische stoornissen

Comorbiditeit van psychische stoornissen bij ADHD komt vaak voor en hiermee moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven van stimulerende middelen. In het geval van opkomende psychische symptomen of verergering van reeds bestaande psychische stoornissen mag dexamfetamine niet worden gegeven tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

De ontwikkeling of verergering van psychische stoornissen dient te worden gecontroleerd bij elke aanpassing van de dosis, vervolgens ten minste elke 6 maanden en bij elk bezoek; stopzetting van de behandeling kan aangewezen zijn.

Verergering van pre-existente psychotische of manische symptomen

Bij psychotische patiënten kan toediening van dexamfetamine symptomen van gedragsstoornissen en denkstoornissen verergeren.

Ontstaan van nieuwe psychotische of manische symptomen

Psychotische symptomen die opkomen met behandeling (visuele/tactiele/auditieve hallucinaties en wanen) of manie bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis van psychotische ziekte of manie kunnen door dexamfetamine bij gebruikelijke doseringen worden veroorzaakt.

Een gepoolde analyse van verschillende placebogecontroleerde kortdurende onderzoeken toonde aan dat dergelijke symptomen optraden bij ongeveer 0,1% van de patiënten (4 van de 3.482) die gedurende enkele weken met dexamfetamine of amfetamine werden behandeld, terwijl geen van de patiënten van de placebogroep last had van deze symptomen.

Als manische of psychotische symptomen optreden, moet worden overwogen of dexamfetamine mogelijk een oorzakelijke rol speelt en kan stopzetting van de behandeling aangewezen zijn.

Agressief of vijandig gedrag

Het ontstaan of verergeren van agressie of vijandigheid kan worden veroorzaakt door behandeling met stimulantia. Patiënten die worden behandeld met dexamfetamine dienen bij aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste elke 6 maanden en bij elk bezoek nauwlettend te worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van agressief gedrag of vijandigheid. Artsen dienen de noodzaak voor aanpassing van het behandelingsregime te evalueren bij patiënten die gedragsveranderingen ervaren.

Suïcidale gedachten

Patiënten met opkomende suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag tijdens de behandeling voor ADHD moeten onmiddellijk door hun arts worden geëvalueerd. Er moet rekening worden gehouden met de verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening en met een mogelijke oorzakelijke rol van de behandeling met dexamfetamine. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en een mogelijke stopzetting van dexamfetamine dient te worden overwogen.

Tics

Dexamfetamine wordt in verband gebracht met het optreden of verergeren van motorische en verbale tics. Verergering van het Gilles de la Tourette-syndroom werd ook gemeld. De familieanamnese dient te worden beoordeeld en klinische evaluatie voor tics of het syndroom van Gilles de la Tourette bij kinderen dient vooraf te gaan aan het gebruik van dexamfetamine. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van tics tijdens de behandeling met dexamfetamine. Controle dient plaats te vinden bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens ten minste elke 6 maanden of bij elk bezoek.

Angst, agitatie of spanning

Dexamfetamine wordt in verband gebracht met de verergering van reeds bestaande angst, agitatie of spanning. Klinische evaluatie van angst, agitatie of spanning dient vooraf te gaan aan het gebruik van dexamfetamine en patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op het ontstaan of verergeren van deze symptomen tijdens de behandeling, bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens ten minste elke 6 maanden of bij elk bezoek.

Vormen van bipolaire stoornis

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dexamfetamine voor de behandeling van ADHD bij patiënten met comorbide bipolaire stoornis (inclusief onbehandelde type I bipolaire stoornis of andere vormen van bipolaire stoornis) vanwege bezorgdheid over mogelijke uitlokking van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voorafgaand aan de start van de behandeling met dexamfetamine moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen adequaat worden gescreend om te bepalen of ze risico lopen op een bipolaire stoornis. Een dergelijke screening dient een gedetailleerde psychiatrische voorgeschiedenis te omvatten, inclusief een familiegeschiedenis van suïcide, bipolaire stoornis en depressie. Nauwgezette voortdurende controle is essentieel bij deze patiënten (zie hierboven 'Psychiatrische stoornissen' en rubriek 4.2). Patiënten moeten op symptomen gecontroleerd worden bij elke aanpassing van de dosis, vervolgens ten minste elke 6 maanden en bij elk bezoek.

Groei

Matig verminderde gewichtstoename en groeiachterstand zijn gemeld bij langdurig gebruik van dexamfetamine bij kinderen.

De effecten van dexamfetamine op de uiteindelijke lengte en het uiteindelijke gewicht zijn momenteel onbekend en worden onderzocht. De groei dient te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met dexamfetamine: lengte, gewicht en eetlust dienen ten minste 6-maandelijks te worden geregistreerd met bijhouden van een groeigrafiek. Bij patiënten die niet groeien of in lengte of gewicht toenemen zoals verwacht, moet de behandeling mogelijk worden onderbroken.

Omdat tijdens de behandeling met dexamfetamine een vermindering van de eetlust kan optreden, mag het geneesmiddel alleen met bijzondere voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met anorexia nervosa.

Toevallen

Dexamfetamine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met epilepsie. Dexamfetamine kan de convulsiedrempel verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, bij patiënten met eerdere EEG-afwijkingen in afwezigheid van convulsies, en zelden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van convulsies en zonder EEG-afwijkingen. Als de aanvalsfrequentie toeneemt of als zich nieuwe aanvallen voordoen, dient dexamfetamine te worden gestaakt.

Misbruik, onjuist gebruik en verhandeling

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 of verhandeling.

Chronisch misbruik van dexamfetamine kan leiden tot duidelijke tolerantie en psychologische afhankelijkheid met verschillende gradaties van abnormaal gedrag. Ongeremde psychotische episoden kunnen optreden, vooral als reactie op parenteraal misbruik.

Tekenen van chronische amfetaminevergiftiging zijn onder andere ernstige dermatosen, uitgesproken slapeloosheid, verwardheid, hyperactiviteit en persoonlijkheidsveranderingen. Het ernstigste teken van chronische amfetaminevergiftiging is een psychose die in de meeste gevallen klinisch nauwelijks te onderscheiden is van schizofrenie. Een dergelijke psychose treedt echter zelden op na orale inname van amfetamines. Er zijn ook meldingen van intracerebrale bloedingen. Ernstige cardiovasculaire

voorvallen die werden waargenomen in verband met amfetaminemisbruik waren plotselinge dood, cardiomyopathie en myocardinfarct.

De leeftijd van de patiënt, de aanwezigheid van risicofactoren voor stoornissen in het gebruik van middelen (zoals comorbide oppositioneel-opstandige of gedragsstoornis en bipolaire stoornis), eerder of huidig middelenmisbruik moeten allemaal in aanmerking worden genomen bij de beslissing over een behandeling voor ADHD. Voorzichtigheid is geboden bij emotioneel instabiele patiënten, zoals patiënten met een geschiedenis van drugs- of alcoholverslaving, omdat deze patiënten op eigen initiatief de dosering kunnen verhogen.

Voor sommige risicopatiënten met middelenmisbruik kunnen dexamfetamine of andere stimulantia ongeschikt zijn. Dit kan ook gelden voor andere stimulantia en daarom moet een behandeling zonder stimulantia worden overwogen.

Ontwenning

Zorgvuldig toezicht is vereist tijdens het afbouwen van het geneesmiddel, omdat dit zowel depressie als chronische overactiviteit kan onthullen. Voor sommige patiënten kan langdurige follow-up nodig zijn.

Evenzo is zorgvuldig toezicht vereist tijdens het afbouwen na misbruik, omdat ernstige depressie kan optreden.

Abrupte ontwenning na een langdurige periode van inname van hoge doses dexamfetamine kan leiden tot extreme vermoeidheid en veranderingen in het EEG tijdens de slaap.

Vermoeidheid

Dexamfetamine mag niet worden gebruikt voor de preventie of behandeling van normale vermoeidheidstoestanden.

Renale of hepatische insufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van dexamfetamine bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten kunnen de piekplasmawaarden hoger zijn en kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient dexamfetamine bij deze patiëntengroep met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt door zorg te besteden aan titratie en dosering.

Hematologische effecten

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

Hulpstof: isomalt

Dit geneesmiddel bevat isomalt. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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).

Het is niet bekend of dexamfetamine cytochroom P450 (CYP)-enzymen remt of induceert. Toediening samen met CYP-substraten met een smalle therapeutische index dient daarom voorzichtig plaats te vinden.

Het is niet bekend in welke mate dexamfetaminemetabolisme afhankelijk is van CYP-enzymen. Toediening samen met potente remmers of inductoren van CYP-enzymen dient voorzichtig plaats te vinden.

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verlagen

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

Urineverzurende middelen (ammoniumchloride, natriumzuurfosfaat enz.) verhogen de concentratie van de geïoniseerde vormen van het amfetaminemolecuul, waardoor de urine-uitscheiding wordt verhoogd.

Beide groepen middelen verlagen de bloedspiegels en werkzaamheid van amfetamines.

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verhogen

Gastro-intestinale alkaliserende middelen (natriumbicarbonaat enz.) verhogen de absorptie van amfetamines.

Urine-alkaliserende middelen (acetazolamide, enkele thiaziden) verhogen de concentratie van de niet-geïoniseerde vormen 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 waarvan 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 onderdrukkende effecten van opiaten, bijv. respiratoire depressie, kunnen door dexamfetamine worden verminderd.

Middelen waarvan het effect door amfetamines kan worden verhoogd

Gehalogeneerde anesthetica: Er is een risico op een plotselinge stijging van de bloeddruk tijdens de operatie. Indien een operatie gepland is, mag op de dag van de operatie geen dexamfetaminebehandeling worden gegeven.

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico op cardiovasculaire voorvallen verhogen. Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Attenfarm 10 mg/20 mg toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met vasopressoren (zie tevens de paragrafen 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 verhogen

Er zijn meldingen over de remming door dexamfetamine van het metabolisme van cumarineanticoagulantia, anticonvulsiva (bijv. fenobarbital, fenytoïne en primidon) en enkele antidepressiva (tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers). 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 kunnen verlagen

Adrenerge blokkers (bijv. propranolol), lithium en alfa-methyl-L-tyrosine kunnen de effecten van dexamfetamine dempen.

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, primidon en ethosuximide) kan door dexamfetamine worden vertraagd.

Gebruik met alcohol

Alcohol kan de bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel van psychoactieve geneesmiddelen, waaronder dexamfetamine, verergeren. Patiënten wordt daarom aanbevolen tijdens de behandeling 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 tussen 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 in de urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 pre-eclampsie 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 als dysforie, inclusief overprikkelbaarheid en uitgesproken uitputting.

Resultaten van dierstudies tonen dat hoge doses dexamfetamine reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Dexamfetamine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van dexamfetamine te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Borstvoeding

Dexamfetamine wordt uitgescheiden in de moedermelk. 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.

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

Dexamfetamine kan duizeligheid, sufheid en visuele stoornissen veroorzaken, met inbegrip van moeilijke accommodatie, diplopie en wazig zien. Het kan matige invloed hebben 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.

Gemelde bijwerkingen staan vermeld overeenkomstig de MedDRA-systeem/orgaanklassen (MedDRA SOC's). De frequentie van bijwerkingen wordt gerangschikt overeenkomstig het volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen

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 Gilles de la Tourette

Oogaandoeningen

Zelden: problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriase

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn en krampen, nausea, 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

Niet bekend: 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 angio-oedeem en anafylaxie

Onderzoeken

Vaak: veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijgingen)

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, choreoathetoïde 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:	insomnia, nervositeit
Vaak:	afwijkend gedrag, agressie, opwindend, anorexie, angst, depressie, prikkelbaarheid
Zeer zelden:	hallucinaties, psychose / psychotische reacties, suïcidaal gedrag (inclusief geslaagde suïcide), tics, verslechtering van reeds bestaande tics
Niet bekend:	verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtangst, 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, fenomeen van Raynaud

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

Stopzetting of verlaging van hooggedoseerd en langdurig amfetaminegebruik kan onthoudingsverschijnselen veroorzaken. Symptomen zijn o.a. 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 Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Acute overdosis, voornamelijk vanwege overstimulatie van het centrale en sympathische zenuwstelsel, kan leiden tot braken, agitatie, agressie, tremoren, hyperreflexie, spiertrekkingen, convulsies (mogelijk gevolgd door coma), euforie, verwardheid, hallucinaties, delirium, zweten, mydriase, droge slijmvlies, overmatig blozen, hoofdpijn, hyperpyrexie, pijn op de borst, tachycardie, palpitations, hartritmestoornissen, hypertensie, ademhalingsdepressie, coma, shock 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 een overdosis dexamfetamine. 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 klachten en verschijnselen 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 ventilatie 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 sympathicomimetica
ATC-code: N06BA02

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

De perifere werking bestaat uit stijging van de systolische en diastolische bloeddruk, 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

Dexamfetamine is uiterst lipofiel en wordt snel geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. De farmacokinetiek van de tabletten werd bij 18 gezonde proefpersonen gemeten. Na de toediening van één dexamfetaminetablet van 5 mg werden gemiddelde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van 11,5 ng/ml bereikt na ongeveer 1,5 uur.

Distributie

Na orale inname worden 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 actieve metaboliet (p-hydroxynorefedrine) die werkt als een valse 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 lage 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 bij 18 gezonde proefpersonen gemeten. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma was 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 in muizen werd een verhoogd risico op 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 tot 7 maal de humane dosis waren, werden geen embryotoxische effecten gezien.

Gedragstudies bij knaagdieren toonden zowel een vertraagde ontwikkeling, gedragssensitisatie als verhoogde motorische activiteit in het nageslacht na prenatale blootstelling aan dexamfetamine op dosisniveaus die vergelijkbaar zijn met humane therapeutische dosisniveaus. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isomalt (E953)
Magnesiumstearaat (E470b)
Crospovidon (E1202) in Attenfarm 5 mg

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Attenfarm 5 mg:
9 maanden

Attenfarm 10 mg, 20 mg:
30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Attenfarm 5 mg:
Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Attenfarm 10 mg, 20 mg:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Attenfarm 5 mg:

Dozen met 20, 28, 30, 50, 98 of 100 tabletten in PVC/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

Attenfarm 10 mg:

Dozen met 20, 30, 48 of 50 tabletten in PVC/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

Attenfarm 20 mg:

Dozen met 20, 28 of 30 tabletten in PVC/PVdC/Alu-blisterverpakkingen.

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

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Denemarken

info@orifarm.com

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

Attenfarm 5 mg: RVG 131133

Attenfarm 10 mg: RVG 131135

Attenfarm 20 mg: RVG 131136

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST