

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisdexamfetamine Aspire 20 mg harde capsules
Lisdexamfetamine Aspire 30 mg harde capsules
Lisdexamfetamine Aspire 40 mg harde capsules
Lisdexamfetamine Aspire 50 mg harde capsules
Lisdexamfetamine Aspire 60 mg harde capsules
Lisdexamfetamine Aspire 70 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

20 mg capsules: Elke capsule bevat 20 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 5,9 mg dexamfetamine.

30 mg capsules: Elke capsule bevat 30 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 8,9 mg dexamfetamine.

40 mg capsules: Elke capsule bevat 40 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 11,9 mg dexamfetamine.

50 mg capsules: Elke capsule bevat 50 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 14,8 mg dexamfetamine.

60 mg capsules: Elke capsule bevat 60 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 17,8 mg dexamfetamine.

70 mg capsules: Elke capsule bevat 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat, wat overeenkomt met 20,8 mg dexamfetamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Lisdexamfetamine Aspire 20 mg capsule: Ondoorzichtige ivoren romp en ondoorzichtige ivoren kap, 18 mm, met de inscriptie '20 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

Lisdexamfetamine Aspire 30 mg capsule: Ondoorzichtige witte romp en ondoorzichtige roze kap, 18 mm, met de inscriptie '30 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

Lisdexamfetamine Aspire 40 mg capsule: Ondoorzichtige witte romp en ondoorzichtige blauwgroene kap, 18 mm, met de inscriptie '40 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

Lisdexamfetamine Aspire 50 mg capsule: Ondoorzichtige witte romp en ondoorzichtige blauwe kap, 18 mm, met de inscriptie '50 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

Lisdexamfetamine Aspire 60 mg capsule: Ondoorzichtige aquablauwe romp en ondoorzichtige aquablauwe kap, 18 mm, met de inscriptie '60 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

Lisdexamfetamine Aspire 70 mg capsule: Ondoorzichtige blauwe romp en ondoorzichtige roze capkap 18 mm, met de inscriptie '70 mg' op de romp en 'LDA' op de kap in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lisdexamfetamine Aspire is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methyلفenidaat klinisch ontoereikend wordt geacht.

Lisdexamfetamine Aspire is ook geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) bij volwassenen met reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd.

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

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

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

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

Een uitgebreid behandelingsprogramma omvat doorgaans psychologische, educatieve, gedragsmatige, arbeidskundige en sociale maatregelen, evenals farmacotherapie, indien van toepassing, en is gericht op het stabiliseren van de patiënt met een gedragssyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen die kunnen bestaan uit een chronische voorgeschiedenis van korte aandachtsspanne, afleiding, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, kleine neurologische symptomen en abnormaal EEG. Het leren kan al dan niet worden belemmerd (voor pediatrische patiënten).

Een adequate opleiding is essentieel (voor pediatrische patiënten) en psychosociale interventie is over het algemeen noodzakelijk. Lisdexamfetamine Aspire moet altijd op deze manier volgens de gelicentieerde indicatie worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Evaluatie vóór de behandeling

Voorafgaand aan het voorschrijven is het noodzakelijk om een baseline-evaluatie uit te voeren van de cardiovasculaire status van een patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag. Een uitgebreide anamnese moet gelijktijdige medicatie, vroegere en huidige comorbide medische en psychiatrische aandoeningen of symptomen, familiegeschiedenis van plotselinge cardiale/onverklaarbare dood en nauwkeurige registratie van het gewicht vóór de behandeling documenteren. Bij pediatrische patiënten dienen lengte en gewicht te worden genoteerd op een groeigrafiek (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

De mogelijkheid van misbruik, verkeerd gebruik of misbruik van Lisdexamfetamine Aspire moet in overeenstemming met andere stimulerende middelen worden overwogen voordat het wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Continue monitoring

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

- De bloeddruk en polsslag moeten bij elke dosisaanpassing en ten minste om de zes maanden worden geregistreerd. Voor pediatrische patiënten moet dit op een centiëldiagram worden geregistreerd.
- Bij pediatrische patiënten moeten lengte, gewicht en eetlust minstens elke zes maanden worden geregistreerd en moet een groeicurve worden bijgehouden.
- Het gewicht moet bij volwassenen regelmatig worden geregistreerd.
- Ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van reeds bestaande psychiatrische stoornissen moet worden gecontroleerd bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste om de zes maanden en bij elk bezoek.

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het risico van oneigenlijk gebruik, verkeerd gebruik en misbruik van Lisdexamfetamine Aspire.

Dosering

De dosering moet individueel worden aangepast aan de therapeutische behoeften en respons van de patiënt.

Er is zorgvuldige dosistitratie noodzakelijk bij de aanvang van de behandeling met Lisdexamfetamine Aspire.

De aanvangsdosis is 30 mg eenmaal daags in de ochtend. Wanneer naar het oordeel van de clinicus een lagere aanvangsdosis aangewezen is, kunnen patiënten beginnen met de behandeling met 20 mg eenmaal daags in de ochtend.

De dosis kan worden verhoogd met stappen van 10 of 20 mg, met tussenpozen van ongeveer een week. Lisdexamfetamine Aspire dient oraal te worden toegediend in de laagst effectieve dosering.

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

De behandeling moet worden gestopt als de symptomen niet verbeteren na een gepaste dosisaanpassing over een periode van 1 maand. Als paradoxale verslechtering van symptomen of andere ondraaglijke bijwerkingen optreedt, moet de dosering worden verlaagd of stopgezet.

Wijze van toediening

Lisdexamfetamine Aspire kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Lisdexamfetamine Aspire kan in zijn geheel worden doorgeslikt, of de capsule kan worden geopend en de volledige inhoud worden gelegeerd en gemengd met een zacht voedingsmiddel zoals yoghurt of in een glas water of sinaasappelsap. Als de inhoud samengeperst poeder bevat, kan een lepel worden gebruikt om het poeder in het zachte voedsel of de vloeistof los te maken. De inhoud moet worden geroerd totdat deze volledig is opgelost. De patiënt moet het volledige mengsel van zacht voedsel of vloeistof onmiddellijk consumeren; het mag niet worden bewaard. Het actieve bestanddeel lost volledig op zodra het is gedispergeerd; een film met de inactieve bestanddelen kan echter in het glas of de container achterblijven zodra het mengsel is geconsumeerd.

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

In geval van een gemiste dosis kan de dosis Lisdexamfetamine Aspire de volgende dag worden hervat. Doseringen in de middag moeten worden vermeden vanwege het risico op slapeloosheid.

Langdurig gebruik

Er kan een farmacologische behandeling van ADHD nodig zijn voor langere perioden. De arts die ervoor kiest om Lisdexamfetamine Aspire gedurende langere perioden (langer dan 12 maanden) te gebruiken, moet het nut van Lisdexamfetamine Aspire ten minste jaarlijks opnieuw evalueren en proefperioden zonder medicatie overwegen om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen, bij voorkeur tijdens perioden zonder school of werk.

Oudere populatie

De gegevens bij oudere patiënten zijn beperkt; daarom is een grondige evaluatie voorafgaand aan de behandeling en voortdurende monitoring van de bloeddruk en cardiovasculaire status vereist (zie rubriek 4.3 en 4.4). De klaring van dexamfetamine is verminderd bij ouderen, daarom kan er een aanpassing van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Vanwege de verminderde klaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m² of CrCl < 30 ml/min) mag de maximale dosis niet hoger zijn dan 50 mg/dag. Er dient een verdere dosisverlaging te worden overwogen bij patiënten die dialyse ondergaan. Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor sympathicomimetische aminen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na MAO-remmerbehandeling (hypertensieve crisis kan het gevolg zijn; zie rubriek 4.5).

Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose.

Opgewonden staten.

Symptomatische hart- en vaatziekten.

Gevorderde arteriosclerose.

Matige tot ernstige hypertensie.

Glaucoom.

Feochromocytoom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Misbruik en verslaving

Stimulerende middelen waaronder lisdexamfetaminedimesylaat hebben een potentieel voor misbruik, verkeerd gebruik, verslaving of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutisch gebruik dat artsen moeten overwegen wanneer ze dit product voorschrijven. Het risico op verkeerd gebruik kan groter zijn bij volwassenen (vooral jongvolwassenen) dan bij pediatrisch gebruik. Stimulantia moeten met de nodige voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of -afhankelijkheid.

Misbruik van amfetamines kan leiden tot tolerantie en psychologische afhankelijkheid met wisselend afwijkend gedrag. Symptomen van misbruik van amfetamine kunnen bestaan uit dermatosen, slapeloosheid, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, emotionele labiliteit en psychose. Er zijn ontwenningsverschijnselen zoals vermoeidheid en depressie gemeld.

Zorgverleners en/of patiënten dienen geadviseerd te worden over de juiste opslag en verwijdering van ongebruikt geneesmiddel om misbruik (bv. via vrienden en familieleden) te voorkomen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Plotseling overlijden bij patiënten met reeds bestaande structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen

Kinderen en adolescenten: Er is plotseling overlijden gemeld bij kinderen en adolescenten die CZS-stimulantia gebruikten, waaronder kinderen en jongeren met structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen. Hoewel bepaalde ernstige hartproblemen alleen een verhoogd risico op plotselinge dood met zich meebrengen, mogen stimulantia over het algemeen niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met bekende ernstige structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen of andere ernstige hartproblemen die hen een verhoogde kwetsbaarheid voor de sympathicomimetische effecten van een stimulerend geneesmiddel kunnen geven.

Volwassenen: Bij volwassenen die stimulerende middelen in de gebruikelijke dosering voor ADHD gebruiken, zijn gevallen van plotseling overlijden, beroerte en hartinfarct gemeld. Hoewel de rol van stimulerende middelen in deze volwassen gevallen ook onbekend is, hebben volwassenen een grotere kans op ernstige structurele hartafwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmeafwijkingen, coronaire hartziekte of andere ernstige hartproblemen dan kinderen. Volwassenen met dergelijke afwijkingen mogen over het algemeen ook niet worden behandeld met stimulantia.

Hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen

Stimulantia veroorzaken een bescheiden stijging van de gemiddelde bloeddruk (ongeveer 2-4 mmHg) en de gemiddelde hartslag (ongeveer 3-6 bpm), maar bij sommige individuen kan de stijging groter zijn. Hoewel de gemiddelde veranderingen alleen naar verwachting geen gevolgen op korte termijn zullen hebben, moeten alle patiënten worden gemonitord op grotere veranderingen in hartslag en

bloeddruk. Er is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen in het gedrang kunnen komen door verhoging van de bloeddruk of hartslag, bv. patiënten met reeds bestaande hypertensie, hartfalen, recent myocardinfarct of ventriculaire aritmie.

Lisdexamfetamine bleek bij sommige patiënten het QTc-interval te verlengen. Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, of bij patiënten met relevante reeds bestaande hartaandoeningen of elektrolytenstoornissen.

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

Cardiomyopathie

Er is cardiomyopathie gemeld bij chronisch amfetaminegebruik. Het is ook gemeld met lisdexamfetaminedimesylaat.

Het beoordelen van de cardiovasculaire status bij patiënten die worden behandeld met stimulantia

Alle patiënten die overwogen worden om behandeld te worden met stimulantia moeten een zorgvuldige anamnese hebben (inclusief beoordeling op een familiegeschiedenis van plotselinge dood of ventriculaire aritmie) en een lichamelijk onderzoek om te beoordelen op de aanwezigheid van hartziekten, en moeten verdere cardiale evaluatie ondergaan als bevindingen een dergelijke ziekte suggereren (bv. elektrocardiogram of echocardiogram). Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals inspanningspijn op de borst, onverklaarbare syncope of andere symptomen die wijzen op hartaandoeningen tijdens de behandeling met stimulantia, moeten onmiddellijk een hartevaluatie ondergaan.

Psychiatrische bijwerkingen

Reeds bestaande psychose

Toediening van stimulerende middelen kan de symptomen van gedragsstoornis en denkstoornis verergeren bij patiënten met reeds bestaande psychotische stoornissen.

Bipolaire stoornis

Bij de behandeling van ADHD-patiënten met een comorbide bipolaire stoornis moet bijzondere voorzichtigheid in acht worden genomen, vanwege het risico op het ontstaan van een gemengde/manische episode bij dergelijke patiënten. Voordat een behandeling met een stimulerend middel wordt gestart, moeten patiënten met comorbide depressieve symptomen adequaat worden gescreend om te bepalen of ze risico lopen op bipolaire stoornis; een dergelijke screening moet een gedetailleerde psychiatrische voorgeschiedenis omvatten, inclusief een familiegeschiedenis van zelfmoord, bipolaire stoornis en depressie.

Ontstaan van nieuwe psychotische of manische symptomen

Bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis van psychotische aandoeningen of manie kunnen, in de gebruikelijke dosering, psychotische of manische symptomen optreden, zoals hallucinaties, waanideeën of manie. Als dergelijke symptomen optreden, moet rekening worden

gehouden met een mogelijke oorzakelijke rol van het stimulerende middel en kan het staken van de behandeling aangewezen zijn.

Agressie

Agressief gedrag of vijandigheid wordt vaak waargenomen bij kinderen en adolescenten met ADHD, en is gemeld in klinische studies en de postmarketingervaring van bepaalde geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van ADHD, waaronder lisdexamfetaminedimesylaat. Stimulerende middelen kunnen agressief gedrag of vijandigheid veroorzaken. Patiënten die beginnen met de behandeling voor ADHD moeten worden gecontroleerd op het optreden of verergeren van agressief gedrag of vijandigheid.

Tics

Van stimulerende middelen is gemeld dat ze motorische en fonetische tics en het syndroom van Tourette verergeren. Daarom moet een klinische beoordeling van tics en het syndroom van Tourette bij kinderen en hun families voorafgaan aan het gebruik van stimulantia.

Langdurig effect op de groei (lengte en gewicht)

Bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar

Stimulerende middelen zijn geassocieerd met een vertraging van de gewichtstoename en een vermindering van de bereikte lengte. De groei moet worden gemonitord tijdens de behandeling met stimulerende middelen en bij patiënten die niet groeien of aankomen zoals verwacht, kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken. Lengte, gewicht en eetlust moeten minstens elke zes maanden worden geregistreerd.

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

Bij volwassenen

Stimulerende middelen zijn geassocieerd met gewichtsverlies. Het gewicht moet worden gemonitord tijdens de behandeling met stimulerende middelen en bij patiënten die afvallen kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken.

Toevallen

Er is enig klinisch bewijs dat stimulerende middelen de drempel voor convulsies kunnen verlagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen, bij patiënten met eerdere EEG-afwijkingen zonder toevallen, en zeer zelden bij patiënten zonder voorgeschiedenis van toevallen en zonder eerdere EEG-aanwijzingen voor toevallen. In aanwezigheid van nieuw beginnende of verslechterende toevallen, moet het geneesmiddel worden gestaakt.

Visusstoornis

Er zijn problemen met accommodatie en wazig zien gemeld bij de behandeling met stimulerende middelen.

Voorschrijven en verstrekken

De minst haalbare hoeveelheid lisdexamfetaminedimesylaat dient te worden voorgeschreven of verstrekt om het risico van mogelijke overdosering door de patiënt te minimaliseren.

Gebruik met andere sympathicomimetica

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro enzyminhibitie

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

Middelen waarvan de bloedspiegel kan worden beïnvloed door lisdexamfetaminedimesylaat

Guanfacine met verlengde afgifte: In een geneesmiddelinteractiestudie induceerde toediening van een guanfacine met verlengde afgifte in combinatie met lisdexamfetaminedimesylaat een stijging van 19% van de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van guanfacine, terwijl de blootstelling (oppervlakte onder de curve; AUC) met 7% was verhoogd. Deze kleine veranderingen zullen naar verwachting niet klinisch significant zijn. In deze studie werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van guanfacine met verlengde afgifte en lisdexamfetaminedimesylaat.

Venlafaxine met verlengde afgifte: In een geneesmiddelinteractiestudie induceerde toediening van 225 mg venlafaxine met verlengde afgifte, een CYP2D6-substraat, in combinatie met 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat een daling van 9% van de C_{max} en 17% van de AUC voor de primaire actieve metaboliet o-desmethylvenlafaxine en een stijging van 10% van de C_{max} en 13% van de AUC voor venlafaxine. Dexamfetamine kan een zwakke remmer van CYP2D6 zijn. Lisdexamfetamine heeft geen effect op de AUC en C_{max} van de samenstelling van venlafaxine en o-desmethylvenlafaxine. Deze kleine veranderingen zullen naar verwachting niet klinisch significant zijn. In deze studie werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van venlafaxine met verlengde afgifte en lisdexamfetaminedimesylaat.

Middelen en aandoeningen die de pH in de urine veranderen en de uitscheiding en halfwaardetijd van amfetamine beïnvloeden

Ascorbinezuur en andere middelen en aandoeningen (thiazidediuretica, diëten rijk aan dierlijke eiwitten, diabetes, respiratoire acidose) die urine verzuren verhogen de uitscheiding in de urine en verminderen de halfwaardetijd van amfetamine. Natriumbicarbonaat en andere middelen en aandoeningen (een dieet rijk aan fruit en groenten, urineweginfecties en braken) die urine alkaliseren, verminderen de uitscheiding in de urine en verlengen de halfwaardetijd van amfetamine.

Monoamineoxidaseremmers

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

Serotonerge geneesmiddelen

Het serotoninesyndroom is zelden voorgekomen in verband met het gebruik van amfetaminen zoals lisdexamfetaminedimesylaat, wanneer het wordt gegeven in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, waaronder selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Het is ook gemeld in verband met overdosering van amfetaminen, waaronder lisdexamfetaminedimesylaat (zie rubriek 4.9).

Middelen waarvan de effecten door amfetaminen kunnen worden verminderd

Antihypertensiva: Amfetaminen kunnen de effectiviteit van guanethidine of andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen verminderen.

Middelen waarvan de effecten kunnen worden versterkt door amfetaminen

Amfetaminen versterken de pijnstillende werking van narcotische pijnstillers.

Middelen die de effecten van amfetaminen kunnen verminderen

Chloorpromazine: Chloorpromazine blokkeert dopamine- en noradrenalinereceptoren, waardoor de centrale stimulerende effecten van amfetaminen worden geremd.

Haloperidol: Haloperidol blokkeert dopaminereceptoren, waardoor de centrale stimulerende effecten van amfetaminen worden geremd.

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

Gebruik met alcohol

Er zijn beperkte gegevens over de mogelijke interactie met alcohol.

Interacties met geneesmiddelen/laboratoriumtests

Amfetaminen kunnen een significante verhoging van de plasmacorticosteroidenspiegels veroorzaken. Deze stijging is het grootst in de avond. Amfetamine kan de bepaling van steroïden in de urine verstoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dexamfetamine, het actieve metaboliet van lisdexamfetamine, passeert de placenta. Gegevens uit een cohortstudie met in totaal ongeveer 5.570 zwangerschappen die in het eerste trimester aan amfetamine werden blootgesteld, suggereren geen verhoogd risico op aangeboren misvorming. Gegevens uit een andere cohortstudie bij ongeveer 3.100 zwangerschappen die tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, suggereren een verhoogd risico op pre-eclampsie

en vroeggeboorte. Pasgeborenen die tijdens de zwangerschap aan amfetamine zijn blootgesteld, kunnen ontwenningsverschijnselen vertonen.

In reproductiestudies bij dieren had lisdexamfetaminedimesylaat geen effect op de embryofetale ontwikkeling of overleving bij orale toediening aan drachtige ratten en konijnen (zie rubriek 5.3). Toediening van lisdexamfetaminedimesylaat aan jonge ratten werd in verband gebracht met verminderingen van groeimetingen bij klinisch relevante blootstellingen.

De arts dient de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat te bespreken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd. Lisdexamfetaminedimesylaat mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Amfetamines worden uitgescheiden in de moedermelk. Lisdexamfetaminedimesylaat mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling zijn niet onderzocht in reproductiestudies bij dieren. Amfetamine heeft in een onderzoek bij ratten geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

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

Lisdexamfetaminedimesylaat kan duizeligheid, slaperigheid en gezichtsstoornissen veroorzaken, waaronder problemen met accommodatie en wazig zien. Deze kunnen een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor deze mogelijke effecten en worden geadviseerd dat zij, indien zij hierdoor worden beïnvloed, potentieel gevaarlijke activiteiten zoals autorijden of het bedienen van machines moeten vermijden.

4.8 Ongewenste effecten

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat weerspiegelen voornamelijk bijwerkingen die vaak geassocieerd worden met het gebruik van stimulerende middelen. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn verminderde eetlust, slapeloosheid, droge mond, hoofdpijn, pijn in de bovenbuik en gewichtsverlies.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

De volgende tabel geeft alle bijwerkingen weer op basis van klinische studies en spontane meldingen.

Voor de hierna gebruikte frequentieterminologie gelden de volgende definities:

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 ($< 1/10.000$)

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Kinderen (6 tot 12 jaar)	Adolescenten (13 tot 17 jaar)	Volwassenen
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Overgevoeligheid	Soms	Soms	Soms
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Psychiatrische stoornissen	*Slapeloosheid	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Onrust	Soms	Soms	Vaak
	Angst	Soms	Vaak	Vaak
	Logorroë	Soms	Soms	Soms
	Libido verlaagd	Niet van toepassing	Niet gemeld	Vaak
	Depressie	Soms	Vaak	Soms
	Tic	Vaak	Soms	Soms
	Affectlabiliteit	Vaak	Soms	Vaak
	Dysforie	Soms	Soms	Soms
	Euforie	Frequentie niet bekend	Soms	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit	Soms	Soms	Vaak
	Bruxisme	Soms	Soms	Vaak
	Dermatillomanie	Soms	Soms	Soms
	Psychotische episodes	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Manie	Soms	Soms	Soms
	Hallucinaties	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
	Agressie	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
	Verergering van het syndroom van Tourette	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Rusteloosheid	Soms	Vaak	Vaak
	Tremor	Soms	Vaak	Vaak
	Slaperigheid	Vaak	Vaak	Soms
	Toeval	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Dyskinesie	Soms	Soms	Soms
	Dysgeusie	Soms	Soms	Soms
	Syncopie	Soms	Soms	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms	Frequentie niet bekend	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Kinderen (6 tot 12 jaar)	Adolescenten (13 tot 17 jaar)	Volwassenen
	Mydriase	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak	Vaak	Vaak
	Hartkloppingen	Soms	Vaak	Vaak
	QTc-verlenging	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Cardiomyopathie	Frequentie niet bekend	Soms	Frequentie niet bekend
Vaataandoeningen	Het fenomeen van Raynaud	Soms	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Epistaxis	Soms	Soms	Soms
Aandoeningen van de luchtwegen, borstkas en mediastinum	Dyspneu	Soms	Vaak	Vaak
Maag-darmstoornissen	Droge mond	Vaak	Vaak	Zeer vaak
	Diarree	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Soms	Vaak
	Pijn in de bovenbuik	Zeer vaak	Vaak	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Vaak	Soms
Lever- en galwegaandoeningen	*Eosinofiele hepatitis	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Soms	Soms	Vaak
	Urticaria	Soms	Soms	Soms
	Huiduitslag	Vaak	Soms	Soms
	*Angio-oedeem	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	*Stevens- Johnsonsyndroom	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
Aandoeningen van het voortplantingssysteem en de borst	Erectiestoornissen	Niet van toepassing	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst	Soms	Soms	Vaak
	Prikkelbaarheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Gevoel van zenuwachtigheid	Soms	Vaak	Vaak
	Pyrexie	Vaak	Vaak	Soms
Onderzoek	Verhoogde bloeddruk	Soms	Soms	Vaak
	*Gewichtsafname	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slapeloosheid

Omvat slapeloosheid, aanvankelijke slapeloosheid, middenslapeloosheid en terminale slapeloosheid.

Gewichtsafname

In een 4 weken durend gecontroleerd onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij kinderen van 6 tot 12 jaar was het gemiddelde gewichtsverlies van baseline tot eindpunt 0,4, 0,9 en 1,1 kg voor patiënten die respectievelijk 30 mg, 50 mg en 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat kregen toegewezen, vergeleken met een gewichtstoename van 0,5 kg voor patiënten die placebo kregen. Hogere doses werden geassocieerd met een groter gewichtsverlies na 4 weken behandeling. Zorgvuldige follow-up van het gewicht bij kinderen van 6 tot 12 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat kregen, suggereert dat continue behandeling (d.i. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het hele jaar) de groeisnelheid vertraagt, gemeten aan de hand van lichaamsgewicht, zoals aangetoond door een leeftijds- en geslachtsgenormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in percentiel van -13,4 gedurende 1 jaar. De gemiddelde percentielen bij baseline (n=271) en 12 maanden (n=146) waren respectievelijk 60,9 en 47,2.

In een 4 weken durend gecontroleerd onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar was het gemiddelde gewichtsverlies vanaf baseline tot eindpunt 1,2, 1,9 en 2,3 kg voor patiënten die respectievelijk 30 mg, 50 mg en 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat kregen toegewezen, vergeleken met een gewichtstoename van 0,9 kg voor patiënten die placebo kregen. Zorgvuldige follow-up van het gewicht bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat kregen, suggereert dat continue behandeling (d.i. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het hele jaar) de groeisnelheid vertraagt, gemeten aan de hand van lichaamsgewicht, zoals aangetoond door een leeftijds- en geslachtsgenormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in percentiel van -6,5 gedurende 1 jaar. De gemiddelde percentielen bij baseline (n=265) en 12 maanden (n=156) waren respectievelijk 66,0 en 61,5.

Bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6-17 jaar) die gedurende twee jaar lisdexamfetaminedimesylaat kregen, suggereerde zorgvuldige monitoring van het gewicht dat consistente medicatie (d.i. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende de twee jaar) resulteerde in een vertraging van de groei, zoals gemeten aan de hand van lichaamsgewicht. Bij kinderen en adolescenten waren de gemiddelde gewichtspercentielen en standaarddeviaties (SD) bij aanvang (n=314) en bij 24 maanden (week 104, n=189) respectievelijk 65,4 (SD 27,11) en 48,2 (SD 29,94). De leeftijds- en geslachtsgenormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in percentiel over 2 jaar was -16,9 (SD 17,33).

In een gecontroleerde klinische studie met lisdexamfetaminedimesylaat bij kinderen van 4 tot 5 jaar die 5-30 mg lisdexamfetaminedimesylaat kregen, waren er na 6 weken follow-up geen klinisch significante veranderingen in gewicht ten opzichte van baseline. Zorgvuldige follow-up van het gewicht bij kinderen van 4 tot 5 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat kregen in een open-label uitbreidingsstudie suggereert dat continue behandeling (d.i. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het hele jaar) de groeisnelheid vertraagt, gemeten aan de hand van lichaamsgewicht, zoals aangetoond door een leeftijds- en geslachtsgenormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in percentiel van -17,92 (SD=13,767) gedurende 1 jaar. De gemiddelde percentielen bij baseline (n=113) en 12 maanden (n=69) waren respectievelijk 66,51 (SD=25,173) en 47,45 (SD=26,144).

Eosinofiele hepatitis

In de klinische studies werden geen gevallen gemeld.

Angio-oedeem

In de klinische studies werden geen gevallen gemeld.

Stevens-Johnsonsyndroom

In de klinische studies werden geen gevallen gemeld.

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 nationale meldingssysteem in www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er dient verlengde afgifte van dexamfetamine na toediening van lisdexamfetaminedimesylaat te worden overwogen bij de behandeling van patiënten met een overdosis.

Manifestaties van acute overdosering met amfetaminen zijn rusteloosheid, tremor, hyperreflexie, snelle ademhaling, verwarring, agressie, hallucinaties, paniektoestanden, hyperpyrexie en rhabdomyolyse. Na de stimulatie van het centrale zenuwstelsel volgen meestal vermoeidheid en depressie. Cardiovasculaire effecten omvatten aritmieën, hypertensie of hypotensie en circulatoire collaps. Maag-darmklachten omvatten misselijkheid, braken, diarree en buikkrampen. Dodelijke vergiftiging wordt meestal voorafgegaan door convulsies en coma.

Er is posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld in verband met een overdosis amfetamine. Symptomen die wijzen op PRES zijn hoofdpijn, veranderde mentale toestand, toevallen en gezichtsstoornissen. De diagnose moet worden bevestigd door middel van een radiologische procedure (bv. MRI). Symptomen van PRES zijn meestal reversibel, maar kunnen evolueren in ischemische beroerte of hersenbloeding.

Er is geen specifiek tegengif tegen een overdosis amfetamine. De behandeling van acute amfetamine-intoxicatie is grotendeels symptomatisch en kan toediening van actieve kool, toediening van een cathartisch middel en sedatie omvatten.

Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

In geval van overdosering met amfetamine, raadpleegt u een controlecentrum voor gifstoffen voor begeleiding of behandeling zoals klinisch geïndiceerd. Bij de behandeling van patiënten met een overdosis moet rekening worden gehouden met de verlengde werkingsduur van amfetamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Centraal werkende sympathomimetica, ATC-code: N06BA12.

Werkingsmechanisme

Lisdexamfetaminedimesylaat is een farmacologisch inactieve prodrug. Na orale toediening wordt lisdexamfetamine snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en voornamelijk gehydrolyseerd door rode bloedcellen tot dexamfetamine. Dit is voor de activiteit van het geneesmiddel.

Amfetamines zijn niet-catecholamine sympathicomimetische amines met een stimulerende werking op het CZS. De therapeutische werking van amfetamine bij ADHD is nog niet volledig vastgesteld, maar men denkt dat dit te wijten is aan het vermogen om de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron te blokkeren en de afgifte van deze monoaminen in de extraneuronale ruimte te verhogen. De prodrug, lisdexamfetamine, bindt zich niet aan de plaatsen die verantwoordelijk zijn voor de heropname van noradrenaline en dopamine *in vitro*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In klinische studies bij kinderen en volwassenen waren de effecten van lisdexamfetaminedimesylaat 13 uur na toediening bij kinderen en 14 uur bij volwassenen aanhoudend wanneer het product eenmaal daags 's ochtends werd ingenomen.

Pediatrische populatie

Driehonderdzesendertig patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar werden beoordeeld in de cruciale fase 3 Europese studie SPD489-325. In deze zeven weken durende gerandomiseerde dubbelblinde, dosisgeoptimaliseerde, placebo- en actief-gecontroleerde studie vertoonde lisdexamfetaminedimesylaat een significant grotere werkzaamheid dan placebo.

De 'ADHD Rating Scale' is een maatstaf voor de kernsymptomen van ADHD. De placebocorrigeerde gemiddelde reductie ten opzichte van baseline bij patiënten behandeld met lisdexamfetaminedimesylaat op de ADHD-RS-IV Total Score was 18,6 ($p < 0,001$). Bij elk bezoek tijdens de behandeling en bij het eindpunt was het percentage proefpersonen dat voldeed aan vooraf gedefinieerde responscriteria (een reductie van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline in ADHD-RS-IV totaalscore en een CGI-I-waarde van 1 of 2) significant hoger ($p < 0,001$) voor lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo. Het eindpunt van deze studie is gedefinieerd in tabel 1. De resultaten waren ook significant hoger voor lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo wanneer de afzonderlijke componenten van de responscriteria werden geëvalueerd. Bovendien waren de gemiddelde scores voor ADHD-symptomen na stopzetting van de behandeling niet hoger dan de baselinescores voorafgaand aan de behandeling. Dit wijst erop dat er geen rebound-effect was.

Naast een vermindering van de symptomen hebben klinische studies aangetoond dat lisdexamfetaminedimesylaat de functionele resultaten significant verbetert. Specifiek in studie SPD489-325 vertoonde 75,0% van de proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen een verbetering (gedefinieerd als “zeer sterk verbeterd” of “veel verbeterd”) op de classificatieschaal voor klinische globale indrukverbetering (CGI-I) vergeleken met 14,2% op placebo ($p < 0,001$).

Lisdexamfetaminedimesylaat liet een significante verbetering zien in de resultaten van kinderen in academische prestaties, zoals gemeten door het Health-Related Quality of life instrument, Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain. Lisdexamfetaminedimesylaat vertoonde een significante verbetering ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo (lisdexamfetaminedimesylaat: 9,4 versus Placebo -1,1) met een gemiddeld verschil tussen de twee behandelgroepen van 10,5 ($p < 0,001$).

Tabel 1: Resultaten voor studie SPD489-325 bij eindpunt ¹ (volledige analyseset)

	Lisdexamfetamin edimesylaat	Placebo	Methylfenidaathy drochloride
--	--------------------------------	---------	---------------------------------

Verandering in ADHD-RS IV Totale Score			
Kleinstekwadratengemiddelde	-24,3	-5,7	-18,7
Effectgrootte (versus placebo)	1,804	N.v.t.	1,263
P-waarde (versus placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
ADHD-RS-IV-responders			
Patiënten die een respons vertonen ²	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)
Vershil in respons ten opzichte van placebo	61,0	N.v.t.	45,6
P-waarde (versus placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
CGI-I-responders			
Patiënten die verbetering vertonen ³	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9% (63/107)
Vershil in verbetering ten opzichte van placebo	60,8	N.v.t.	44,7
P-waarde (versus placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
Wijziging in CHIP-CE: PRF-bereik Domein			
Kleinstekwadratengemiddelde	9,4	-1,1	6,4
Effectgrootte (versus placebo)	1,280	N.v.t.	0,912
P-waarde (versus placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001

¹ Eindpunt = het laatste bezoek na aanvang van de behandeling van de dosisoptimalisatie- of dosisbehoudsperiode (Bezoeken 1-7) met een geldige waarde

² De respons wordt gedefinieerd als een procentuele afname ten opzichte van baseline in de ADHD-RS-IV Total Score van $\geq 30\%$

³Verbetering (“zeer sterk verbeterd” of “veel verbeterd”)

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

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, dosisoptimaliserende studie werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar (n=267) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. In deze negen weken durende studie werden patiënten gerandomiseerd (1:1) naar een dagelijkse ochtenddosering lisdexamfetaminedimesylaat (30, 50 of 70 mg/dag) of atomoxetine (gedoseerd naargelang het gewicht van de proefpersoon tot 100 mg). Gedurende een 4 weken durende dosisoptimalisatieperiode werden patiënten getitreerd totdat een optimale dosis, gebaseerd op tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) en klinisch oordeel, was bereikt. Patiënten behandeld met lisdexamfetaminedimesylaat hadden een kortere tijd tot de eerste respons dan patiënten behandeld met atomoxetine (mediaan 13,0 versus 21,0 dagen, respectievelijk; $p=0,003$), waarbij de respons werd gedefinieerd als een CGI-I-score van 1 (zeer sterk verbeterd) of 2 (veel verbeterd) bij elk van de dubbelblinde behandlingsbezoeken. Bij alle dubbelblinde behandlingsbezoeken was het aandeel responders in de lisdexamfetaminedimesylaatgroep consistent hoger dan het aandeel responders in de atomoxetinegroep. Het verschil varieerde van 16 tot 24 procentpunten. Op het eindpunt van de studie waren de kleinste kwadratische gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in ADHD-RS-IV Total Score voor lisdexamfetaminedimesylaat en atomoxetine respectievelijk -26,1 en -19,7, met een verschil tussen de groepen van -6,4.

Er zijn twee dubbelblinde, actief-gecontroleerde (OROS-MPH [Concerta]) studies met parallele groepen uitgevoerd bij adolescenten in de leeftijd van 13-17 jaar met ADHD. Beide studies omvatten ook een placeboreferentiearm. Het 8-weekse dosisoptimalisatiestudie (SPD489-405) had een 5-weekse dosisoptimalisatieperiode en een 3-weekse dosisonderhoudsperiode. Gedurende de periode van dosisoptimalisatie werden proefpersonen eenmaal per week getitreerd op basis van TEAE's en

klinische respons op een optimale dosis van 30, 50 of 70 mg/dag (voor SPD489 proefpersonen) of 18, 36, 54 of 72 mg/dag (voor OROS-MPH proefpersonen), die gedurende een dosisonderhoudsperiode van 3 weken werd gehandhaafd. De gemiddelde doses bij het eindpunt waren respectievelijk 57,9 mg en 55,8 mg voor SPD489 en OROS-MPH. In deze studie bleken noch SPD489 noch OROS-MPH statistisch superieur te zijn aan het andere product in week 8. De 6 weken durende studie met vaste dosis (SPD489-406) had een titratieperiode van 4 weken met geforceerde dosis en een dosisonderhoudsperiode van 2 weken. Bij de hoogste doses SPD489 (70 mg) en OROS-MPH (72 mg) bleek de behandeling met SPD489 superieur te zijn aan OROS-MPH, gemeten aan de hand van zowel de primaire werkzaamheidsanalyse (verandering ten opzichte van baseline in week 6 op de ADHD-RS Total score) als de belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyse (bij het laatste studiebezoek op de CGI-I) (zie tabel 2).

Tabel 2: Verandering ten opzichte van baseline op ADHD-RS-IV Total Score en eindpunt op CGI-I (Volledige analyseset)

SPD489-405	Primair in week 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totaalscore bij baseline	N Gemiddelde (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Verandering ten opzichte van baseline in week 8	N LS-gemiddelde (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Verskil lisdexamfetamine vs. OROS-MPH	LS-gemiddelde (SE) [a] (95% CI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	N.v.t.
	Verskil actief vs. placebo	LS-gemiddelde (SE) [a] (95% CI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 < 0,0001
	Belangrijkste secundaire eindpunt CGI-I				
	Geanalyseerde onderwerpen (n)		89	178	184
	Verbeterd (%) [c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
	Niet verbeterd (%) [d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
	Lisdexamfetamine vs. OROS-MPH [e]		N.v.t.	0,6165	N.v.t.
	Actieve behandeling vs. placebo [e]		N.v.t.	< 0,0001	< 0,0001
SPD489-406	Primair in week 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totaalscore bij baseline	N Gemiddelde (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Verandering ten opzichte van baseline in week 6	N LS-gemiddelde (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Verskil lisdexamfetamine vs. OROS-MPH	LS-gemiddelde (SE) [a] (95% CI) [a] Effectgrootte [b] p-waarde	N.v.t.	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	N.v.t.
	Verskil actief vs. placebo	LS-gemiddelde (SE) [a] (95% CI) [a]	N.v.t.	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50

	Effectgrootte [b] p-waarde		< 0,0001	< 0,0001
Belangrijkste secundaire eindpunt CGI-I				
Geanalyseerde onderwerpen (n)	106	210	216	
Verbeterd (%) [c]	53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)	
Niet verbeterd (%) [d]	53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)	
Lisdexamfetamine vs. OROS-MPH [e]	N.v.t.	0,0188	N.v.t.	
Actieve behandeling vs. placebo [e]	N.v.t.	< 0,0001	0,0002	

[a] Uit een MMRM-model (Mixed Effects Model for Repeated Measures) dat de behandelgroep, nominaal bezoek, interactie van de behandelgroep met het bezoek als factoren, baseline ADHD-RS-IV totaalscore als covariabele en een correctie voor de interactie van de baseline ADHD-RS-IV totaalscore met het bezoek omvat. Het model is gebaseerd op een REML-schattingmethode en maakt gebruik van een ongestructureerde covariantie.

[b] De effectgrootte is het verschil in LS-gemiddelde gedeeld door de geschatte standaardafwijking van de ongestructureerde covariantiematrix.

[c] De categorie 'Verbeterd' omvat antwoorden van 'Zeer sterk verbeterd' en 'Sterk verbeterd'.

[d] De categorie 'Niet verbeterd' omvat antwoorden van 'Minimaal verbeterd', 'Geen verandering', 'Minimaal slechter', 'Veel slechter' en 'Zeer veel slechter'.

[e] Van een CMH-test gestratificeerd naar baseline CGI-S.

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

In een 2 jaar durende open-label veiligheidsstudie bij kinderen en adolescenten (leeftijd 6-17) met ADHD werden 314 patiënten opgenomen. Hiervan voltooiden 191 patiënten de studie.

Daarnaast werd behoud van effect aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde ontwenningstudie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar (n=157) die voldeden aan de diagnose ADHD (DSM-IV-criteria). Patiënten werden geoptimaliseerd voor open-label lisdexamfetaminedimesylaat gedurende een langere periode (ten minste 26 weken) voorafgaand aan opname in de gerandomiseerde ontwenningperiode van 6 weken. Patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen, werden gerandomiseerd om hun geoptimaliseerde dosis lisdexamfetaminedimesylaat te blijven krijgen of om over te stappen op placebo. Patiënten werden geobserveerd op recidief (falen van de behandeling) tijdens de 6 weken durende dubbelblinde fase. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als een toename van $\geq 50\%$ (verslechtering) van de ADHD-RS Total Score en een toename van ≥ 2 punten van de CGI-S score in vergelijking met scores bij de aanvang van de dubbelblinde gerandomiseerde ontwenningfase. Het falen van de behandeling was significant lager ($p < 0,001$) voor de proefpersonen met lisdexamfetaminedimesylaat (15,8%) in vergelijking met placebo (67,5%). Bij de meerderheid van de proefpersonen (70,3%) bij wie de behandeling faalde, ongeacht de behandeling, verslechterden ADHD-symptomen bij of voor het bezoek in week 2 na randomisatie.

Er is een studie naar de veiligheid en werkzaamheid met een vaste dosis uitgevoerd bij kleuters van 4 tot 5 jaar met ADHD. De proefpersonen werden gerandomiseerd in een 5:5:5:5:6-verhouding naar lisdexamfetamine dimesylaat (5, 10, 20, 30 mg dosissterkte) of placebo (zie ook rubriek 5.2). De duur van de dubbelblinde beoordelingsperiode was 6 weken. In deze studie waren de meest gemelde TEAE's voor proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen een verminderde eetlust (13,7% van de proefpersonen), prikkelbaarheid (9,6% van de proefpersonen) en invloed op de labiliteit en hoest (elk 4,8% van de proefpersonen). In een 52 weken durende open-label studie was de meest voorkomende TEAE verminderde eetlust (15,9%) (zie rubriek 4.8).

Volwassen populatie

De werkzaamheid van lisdexamfetaminedimesylaat bij de behandeling van volwassenen die voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor ADHD is aangetoond in vier gecontroleerde studies waaraan 846 patiënten deelnamen.

Volwassen studie 1 was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd bij volwassenen (n=420). In deze 4 weken durende studie werden patiënten gerandomiseerd naar behandelgroepen met een vaste dosis die einddoses van 30, 50 of 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat of placebo kregen. Alle proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen, werden gestart met 30 mg gedurende de eerste week van de behandeling. Proefpersonen die zijn toegewezen aan de 50 en 70 mg dosisgroepen werden getitreerd met 20 mg per week totdat ze hun toegewezen dosis bereikten. Significante verbeteringen in ADHD-symptomen, gebaseerd op de beoordeling van de onderzoekers op de 'ADHD Rating Scale' with adult prompts total score (ADHD-RS), werden waargenomen bij het eindpunt voor alle doses lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo (zie Tabel 1). Behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat verminderde significant de mate van functionele stoornis, gemeten aan de hand van verbetering op de Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) beoordelingsschaal in vergelijking met placebo.

Tabel 3: Verandering van baseline naar eindpunt bij ADHD-RS met Adult Prompts Total Score bij

Eindpunt¹ (volledige analyseset)

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

¹ Eindpunt is de laatste behandelweek na randomisatie waarvoor een geldige ADHD-RS-IV Total Score wordt verkregen.

Opmerking: De Dunnett-test werd gebruikt voor de constructie van Cis en p-waarden; p-waarden zijn de aangepaste p-waarden en moeten worden vergeleken met een kritische alfa van 0,05.

LS=kleinste kwadraten; SD=standaardafwijking; SE=standaardfout.

Volwassen studie 2 was een 10 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die werd uitgevoerd om verandering in het gedrag van de uitvoerende functie, de belangrijkste resultaten van de kwaliteit van leven en ADHD-symptomen bij volwassenen met ADHD en een klinisch significante stoornis in de uitvoerende functie te beoordelen. Aan de studie namen volwassenen in de leeftijd van 18 tot 55 jaar deel (n=161) die voldeden aan de DSM-IV criteria voor ADHD, zoals beoordeeld door een totale score van ≥ 65 op de Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) Global Executive Composite (GEC) T-score per onderwerprapport en een score van ≥ 28 met behulp van de Adult ADHD-RS met prompts bij het bezoek aan de baseline. In week 10 was de gemiddelde door proefpersonen gerapporteerde BRIEF-A GEC T-score 68,3 voor de placebogroep en 57,2 voor de SPD489-groep. Dit komt neer op veranderingen van het LS-gemiddelde ten opzichte van baseline van respectievelijk -11,1 en -22,3. De effectgrootte was 0,74 in het voordeel van de SPD489-groep. Het verschil in de verandering van het LS-gemiddelde ten opzichte van de baseline tot week 10 (-11,2) was significant beter in de groep met lisdexamfetamine dimesylaat vergeleken met placebo ($p < 0,0001$). Secundaire werkzaamheidsmetingen van Adult ADHD Impact Module (AIM-A), ADHD-RS met volwassen prompts, CGI-I en de ADHD Index T-score van de Conners' Adult 'ADHD Rating

Scale' – Observer: Short Version (CAARS-O:S) waren allemaal significant beter in de groep met lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo.

Volwassen studie 3 was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overstudie. Deze studie met lisdexamfetaminedimesylaat was ontworpen om een werkomgeving te simuleren en schreef 142 volwassenen in. Na een 4 weken durende open-label, dosioptimalisatiefase met lisdexamfetaminedimesylaat (30, 50 of 70 mg/dag in de ochtend) werden proefpersonen gerandomiseerd naar een van de twee behandelingssequenties: 1) lisdexamfetaminedimesylaat (geoptimaliseerde dosis) gevolgd door placebo, elk gedurende één week, of 2) placebo gevolgd door lisdexamfetaminedimesylaat elk gedurende één week. Er vonden werkzaamheidsbeoordelingen plaats aan het einde van elke week, met behulp van de Permanent Product Measure of Performance (PERMP). De PERMP is een vaardigheidsaangepaste rekentoets die de aandacht meet bij ADHD. Behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat resulteerde, in vergelijking met placebo, in een statistisch significante verbetering van de aandacht op alle tijdstippen na toediening, gemeten aan de hand van de gemiddelde PERMP-totaalscores gedurende één beoordelingsdag en op elk gemeten tijdstip. De PERMP-beoordelingen werden vóór de dosis (-0,5 uur) en 2, 4, 8, 10, 12 en 14 uur na de dosis toegediend.

Volwassen studie 4 onderzocht het behoud van de werkzaamheid. Deze studie was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde ontwenningstudie die werd uitgevoerd bij volwassenen van 18 tot 55 jaar (n=123) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. Bij deelname aan de studie moesten proefpersonen gedurende minimaal 6 maanden documentatie hebben van de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat en moesten ze een behandelingsrespons aantonen zoals gedefinieerd door CGI-S ≤ 3 en Total Score op de ADHD-RS met volwassen prompts < 22 . ADHD-RS met volwassen prompts Total Score is een maatstaf voor de kernsymptomen van ADHD. Proefpersonen die de behandelingsrespons behielden in week 3 van de open-label behandelfase (n=116) kwamen in aanmerking voor deelname aan de dubbelblinde gerandomiseerde ontwenningfase en kregen hun instapdosis lisdexamfetaminedimesylaat (n=56) of placebo (n=60). Het behoud van de werkzaamheid bij proefpersonen die behandeld werden met lisdexamfetaminedimesylaat werd aangetoond door het significant lagere percentage falende behandelingen ($< 9\%$) in vergelijking met proefpersonen die placebo kregen (75%) in de dubbelblinde gerandomiseerde ontwenningfase. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als een toename van $\geq 50\%$ (verslechtering) van de ADHD-RS met volwassen prompts Total Score en een toename van ≥ 2 punten van de CGI-S score in vergelijking met scores bij de aanvang van de dubbelblinde gerandomiseerde ontwenningfase.

Onderzoek naar aansprakelijkheid bij misbruik

In een studie naar de misbruikaansprakelijkheid bij mensen, wanneer equivalente orale doses van 100 mg lisdexamfetaminedimesylaat en 40 mg dexamfetaminesulfaat met onmiddellijke afgifte werden toegediend aan personen met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik, veroorzaakte lisdexamfetaminedimesylaat 100 mg subjectieve responsen op een schaal van “Effecten van voorliefde voor geneesmiddelen” (primair eindpunt) die significant lager waren dan dexamfetamine 40 mg met onmiddellijke afgifte. Orale toediening van 150 mg lisdexamfetaminedimesylaat veroorzaakte echter verhogingen van de positieve subjectieve responsen op deze schaal die vergelijkbaar waren met de positieve subjectieve responsen die werden veroorzaakt door 40 mg orale dexamfetamine met onmiddellijke afgifte en 200 mg diethylpropion.

Intraveneuze toediening van 50 mg lisdexamfetaminedimesylaat aan personen met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik veroorzaakte positieve subjectieve responsen op schalen die “Voorliefde voor geneesmiddelen”, “Euforie”, “Amfetamine-effecten” en “Benzedrine-effecten” meten die groter waren dan placebo, maar kleiner dan deze die werden veroorzaakt door een equivalente dosis (20 mg) intraveneuze dexamfetamine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt lisdexamfetaminedimesylaat snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal van gezonde volwassenen en kinderen (6 tot 12 jaar) met ADHD, waarvan wordt gedacht dat het wordt gemedieerd door de hoge-capaciteit PEPT1-transporter.

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

Distributie

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

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

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

Biotransformatie

Lisdexamfetaminedimesylaat wordt omgezet in dexamfetamine en l-lysine, dat door metabolisme in bloed hoofdzakelijk wegens de hydrolytische activiteit van rode bloedcellen voorkomt. Rode bloedcellen hebben een hoge capaciteit voor het metabolisme van lisdexamfetamine, aangezien *in-vitro*-gegevens aantoonden dat substantiële hydrolyse plaatsvindt, zelfs bij lage hematocrietspiegels. Lisdexamfetamine wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen.

Amfetamine wordt op de 4-positie van de benzeenring geoxideerd tot 4-hydroxyamfetamine, of op de zijketen α of β koolstof tot respectievelijk alfa-hydroxyamfetamine of norefedrine. Noradrenaline en 4-hydroxy-amfetamine zijn beide actief en elk wordt vervolgens geoxideerd tot 4-hydroxy-noradrenaline. Alfa-hydroxy-amfetamine ondergaat deaminering om fenylaceton te vormen, dat uiteindelijk benzoëzuur en zijn glucuronide en het glycine geconjugeerde hippuurzuur vormt. Hoewel de enzymen die betrokken zijn bij het amfetaminemetabolisme niet duidelijk gedefinieerd zijn, is bekend dat CYP2D6 betrokken is bij de vorming van 4-hydroxy-amfetamine.

Eliminatie

Na orale toediening van een dosis van 70 mg radioactief gelabeld lisdexamfetaminedimesylaat aan 6 gezonde proefpersonen werd ongeveer 96% van de radioactiviteit van de orale dosis teruggevonden in de urine en slechts 0,3% in de feces over een periode van 120 uur. Van de radioactiviteit die in de urine werd teruggevonden, was 42% van de dosis gerelateerd aan amfetamine, 25% aan hippuurzuur en 2% intact lisdexamfetamine. De plasmaconcentraties van niet-omgezet lisdexamfetamine zijn laag en van voorbijgaande aard en worden over het algemeen niet kwantificeerbaar tegen 8 uur na toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van lisdexamfetamine bedroeg in studies met

lisdexamfetaminedimesylaat bij vrijwilligers doorgaans minder dan één uur. De halfwaardetijd van dexamfetamine is 11 uur.

Bijzondere populaties

De farmacokinetiek van dexamfetamine, zoals beoordeeld aan de hand van de klaring, is vergelijkbaar bij kinderen (6 tot 12 jaar) en adolescenten (13 tot 17 jaar) ADHD-patiënten en gezonde volwassen vrijwilligers na correctie voor lichaamsgewicht.

Systemische blootstelling aan dexamfetamine is vergelijkbaar voor mannen en vrouwen die dezelfde mg/kg dosis krijgen.

Er zijn geen formele farmacokinetische studies voor ras uitgevoerd. Er is geen bewijs van enige invloed van etniciteit op de farmacokinetiek van dexamfetamine.

In een farmacokinetische studie met 40 proefpersonen (8 proefpersonen in elk van de vijf nierfunctiegroepen: normaal, licht gestoord, matig gestoord, ernstig gestoord en terminale nierziekte) was de klaring van dexamfetamine verlaagd van 0,7 l/uur/kg bij normale proefpersonen tot 0,4 l/uur/kg bij proefpersonen met ernstig gestoorde nierfunctie (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m² of CrCl < 30 ml/min).

De gemiddelde steady-state blootstelling aan dexamfetamine was ongeveer 44% hoger bij pediatrie patiënten van 4 tot 5 jaar in vergelijking met de pediatrie populatiepatiënten van 6 tot 11 jaar die dezelfde dosis (30 mg/dag) kregen, gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse.

In een studie met 47 proefpersonen van 55 jaar of ouder was de klaring van dexamfetamine ongeveer 0,7 l/u/kg voor proefpersonen van 55 tot 74 jaar en 0,55 l/u/kg voor proefpersonen ≥ 75 jaar. Dit is licht verminderd in vergelijking met jongere volwassenen (ongeveer 1 l/u/kg voor proefpersonen van 18 tot 45 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische studies naar misbruikaansprakelijkheid blijkt dat lisdexamfetaminedimesylaat subjectieve effecten kan hebben bij ratten en apen die vergelijkbaar zijn met die van het CZS-stimulans dexamfetamine, maar die vertraagd en van voorbijgaande aard zijn, terwijl de belonende effecten zoals vastgesteld in zelftoedieningsstudies lager zijn dan die van methylfenidaat of cocaïne.

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering waren de belangrijkste bevindingen gedragsveranderingen, zoals verhoogde activiteit die typisch is voor toediening van stimulerende middelen, met bijbehorende verminderingen van de toename van het lichaamsgewicht, groeimetingen en voedselinname, die werden beschouwd als een gevolg van een overdreven farmacologische respons.

Lisdexamfetaminedimesylaat was niet genotoxisch wanneer het *in vitro* werd getest in de Ames-test en de lymfoomtest bij muizen of *in vivo* in de micronucleustest van het beenmerg bij muizen. Er is geen carcinogeniteitsstudie met lisdexamfetaminedimesylaat uitgevoerd. Er werden geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gevonden in studies waarin *d*-, *l*-amfetamine (enantiomer ratio van 1:1) gedurende 2 jaar werd toegediend aan muizen en ratten in de voeding in doses tot 30 mg/kg/dag bij mannelijke muizen, 19 mg/kg/dag bij vrouwelijke muizen en 5 mg/kg/dag bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

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

Acute toediening van hoge doses amfetamine (d- of d,l-) blijkt langdurige neurotoxische effecten te veroorzaken bij knaagdieren, waaronder onomkeerbare schade aan de zenuwvezels. In definitieve juveniele toxiciteitsstudies met lisdexamfetaminedimesylaat bij ratten en honden werden echter geen nadelige veranderingen in het centrale zenuwstelsel waargenomen. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

Amfetamine (*d- tot l*-enantiomeerverhouding van 3:1) had geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling bij ratten bij doses tot 20 mg/kg/dag.

Uit een aantal studies bij knaagdieren blijkt dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (*d* of *d,l*) in doses die vergelijkbaar zijn met deze die klinisch worden gebruikt, op lange termijn neurochemische en gedragsveranderingen kan veroorzaken. Gerapporteerde gedragseffecten omvatten leer- en geheugenstoornissen, veranderde bewegingsactiviteit en veranderingen in seksuele functie. Vergelijkbare studies zijn niet uitgevoerd voor lisdexamfetaminedimesylaat. Een beoordeling van de vruchtbaarheid na stopzetting van de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat werd echter opgenomen in een toxiciteitsstudie bij jonge ratten, waarbij geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid werden waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zetmeel, voorgegelatineerd (maïszetmeel)
Croscarmellose-natrium
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

Capsulehulzen

Gelatine
Zwarte inkt
- Schellakglazuur in ethanol (~45%), 20% veresterd (E904)
- IJzeroxide, zwart (E172)
- Propyleenglycol (E1520)
- Ammoniumhydroxide (E527)

Kleurstoffen:

20 mg:
Kap: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)
Romp: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)

30 mg:
Kap: titaniumdioxide (E171), erythrosine FD&C rood 3 (E127)
Romp: titaniumdioxide (E171)

40 mg:
Kap: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), briljant blauw FCF – FD&C blauw 1 (E133)
Romp: titaniumdioxide (E171)

50 mg:
Kap: titaniumdioxide (E171), briljantblauw FCF – FD&C blauw 1 (E133)
Romp: titaniumdioxide (E171)

60 mg:

Kap: titaniumdioxide (E171), briljantblauw FCF – FD&C blauw 1 (E133)

Romp: titaniumdioxide (E171), briljantblauw FCF – FD&C blauw 1 (E133)

70 mg:

Kap: titaniumdioxide (E171), erythrosine FD&C rood 3 (E127)

Romp: titaniumdioxide (E171), briljantblauw FCF – FD&C blauw 1 (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Al/PVC/Al/OPA-blisterverpakking

20 mg capsules: 1 jaar

30 mg capsules: 1,5 jaar

40 mg capsules: 1,5 jaar

50 mg capsules: 1,5 jaar

60 mg capsules: 1,5 jaar

70 mg capsules: 1,5 jaar

HDPE-fles met droogmiddel en afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen PP-dop

20 mg capsules: 21 maanden

30 mg capsules: 21 maanden

40 mg capsules: 21 maanden

50 mg capsules: 21 maanden

60 mg capsules: 21 maanden

70 mg capsules: 21 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Al/PVC/Al/OPA-blisterverpakking: Bewaren beneden 25 °C

HDPE-fles met droogmiddel en afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen PP-dop:

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:

Al/PVC/Al/OPA-blisterverpakking : 10, 28, 30 of 100 harde capsules.

HDPE-fles met droogmiddel en afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen PP-dop: 10, 28, 30 of 100 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden verwijderd.

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

Aspire Pharma (Malta) Limited

Notabile Gardens No. 2 Level 3
Trident Park
Mdina Road
Central Business District
CBD 2010 Birkirkara
Malta

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

Lisdexamfetamine Aspire 20 mg, harde capsules	RVG 134714
Lisdexamfetamine Aspire 30 mg, harde capsules	RVG 134715
Lisdexamfetamine Aspire 40 mg, harde capsules	RVG 134716
Lisdexamfetamine Aspire 50 mg, harde capsules	RVG 134717
Lisdexamfetamine Aspire 60 mg, harde capsules	RVG 134718
Lisdexamfetamine Aspire 70 mg, harde capsules	RVG 134719
Lisdexamfetamine Aspire 20 mg, harde capsules	RVG 134714

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST