

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisdexamfetamine Teva 30 mg, harde capsules

Lisdexamfetamine Teva 50 mg, harde capsules

Lisdexamfetamine Teva 70 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

30 mg capsules: elke capsule bevat 30 mg lisdexamfetaminedimesylaat overeenkomend met 8,9 mg dexamfetamine.

50 mg capsules: elke capsule bevat 50 mg lisdexamfetaminedimesylaat overeenkomend met 14,8 mg dexamfetamine.

70 mg capsules: elke capsule bevat 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat overeenkomend met 20,8 mg dexamfetamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

30 mg capsule: witte romp en oranje kapje met de opdruk 'TEV' en '30 mg' in zwarte inkt.

50 mg capsule: witte romp en blauw kapje met de opdruk 'TEV' en '50 mg' in zwarte inkt.

70 mg capsule: blauwe romp en oranje kapje met de opdruk 'TEV' en '70 mg' in zwarte inkt.

Elke capsule is ongeveer 19 mm lang en 6 mm breed.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lisdexamfetamine Teva is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij volwassenen.

Lisdexamfetamine Teva is niet bij alle volwassen patiënten geïndiceerd en bij de beslissing om het geneesmiddel te gebruiken moet rekening worden gehouden met het profiel van de patiënt, inclusief

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

een grondige beoordeling van de ernst en chroniciteit van de symptomen van de patiënt, de mogelijkheid van misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik en de klinische respons op eerdere farmacotherapieën voor de behandeling van ADHD.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met het classificatiesysteem 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM-criteria) of ICD-richtlijnen (International Classification of Diseases and Related Health Problems) en moet gebaseerd zijn op een volledige anamnese en beoordeling van de patiënt. De diagnose kan niet louter gebaseerd zijn op de aanwezigheid van een of meer symptomen. Bij volwassenen is de aanwezigheid van symptomen van ADHD die al in de kindertijd bestonden vereist en moet deze achteraf worden bevestigd (op basis van het medisch dossier van de patiënt of, indien niet beschikbaar, via geschikte en gestructureerde instrumenten of interviews). Op basis van het klinische oordeel moeten patiënten ADHD hebben van ten minste matige ernst, zoals blijkt uit ten minste matige functionele beperkingen in twee of meer omgevingen (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verschillende aspecten van iemands leven beïnvloeden.

De specifieke etiologie van dit syndroom is niet bekend en er bestaat geen enkelvoudige diagnostische test. Een adequate diagnose vereist het gebruik van medische en gespecialiseerde psychologische, educatieve en sociale hulpbronnen.

Een uitgebreid behandelingsprogramma bestaat doorgaans uit psychologische, educatieve, gedrags-, beroeps- en sociale maatregelen alsook farmacotherapie en is gericht op het stabiliseren van de patiënt met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals een chronische voorgeschiedenis van een korte aandachtspanne, makkelijk afgeleid worden, impulsiviteit en hyperactiviteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Beoordeling voorafgaand aan behandeling

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

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Voortdurende controle

Psychiatrische en cardiovasculaire status moeten voortdurend worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.4).

- Bij elke dosisaanpassing en ten minste om de zes maanden moeten de bloeddruk en pols worden genoteerd.
- Het ontstaan van *de novo* of verergering van vooraf bestaande psychiatrische stoornissen moet worden gecontroleerd bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste om de zes maanden en bij elk bezoek.

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

Dosering

Voor doses die met Lisdexamfetamine Teva niet haalbaar/uitvoerbaar zijn, zijn andere geneesmiddelen beschikbaar die lisdexamfetaminedimesylaat bevatten.

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

De startdosering is 30 mg eenmaal daags 's ochtends in te nemen. Wanneer de clinicus van oordeel is dat een lagere startdosering is aangewezen, kunnen patiënten de behandeling starten met 20 mg eenmaal daags 's ochtends. De dosis kan met stappen van 10 of 20 mg worden verhoogd, met een tussentijd van ongeveer een week. Lisdexamfetamine Teva moet oraal worden toegediend in de laagste effectieve dosis.

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

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

Ouderen

De klaring van dexamfetamine is bij ouderen verminderd, daarom kan dosisaanpassing nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Vanwege een verminderde klaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m² of CrCl < 30 ml/min) mag de maximale dosering niet meer dan 50 mg/dag bedragen. Een verdere dosisverlaging moet worden overwogen bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2). Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Patiënten met een leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Pediatrische populatie

Lisdexamfetamine Teva is geïndiceerd voor volwassenen. Voor kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar kunnen andere producten beschikbaar zijn die lisdexamfetamedimesylaat bevatten. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Lisdexamfetamine Teva mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling voor een dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

Lisdexamfetamine Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

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

Langdurig gebruik

De farmacologische behandeling van ADHD kan gedurende langere perioden noodzakelijk zijn. De arts die kiest voor het gebruik van Lisdexamfetamine Teva gedurende langere perioden (langer dan 12 maanden) moet het nut van Lisdexamfetamine Teva ten minste jaarlijks herbeoordelen en proefperioden zonder medicatie overwegen om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te beoordelen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor sympathicomimetische aminen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

- behandeling met MAO-remmers (dit kan leiden tot een hypertensieve crisis; zie rubriek 4.5).
- Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose.
 - Geagiteerde gemoedstoestanden.
 - Symptomatische cardiovasculaire ziekte.
 - Gevorderde arteriosclerose.
 - Matige tot ernstige hypertensie.
 - Glaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Misbruik en verslaving

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

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

Cardiovasculaire bijwerkingen

Plotse dood en vooraf bestaande structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen

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

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

Hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen

Stimulantia veroorzaken een bescheiden verhoging van de gemiddelde bloeddruk (ongeveer 2 - 4 mmHg) en van de gemiddelde hartslag (ongeveer 3 - 6 slagen/min), en deze verhogingen kunnen groter zijn bij bepaalde personen. Hoewel niet verwacht wordt dat deze gemiddelde veranderingen op

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

zich enige gevolgen hebben op korte termijn, moeten alle patiënten gecontroleerd worden op veranderingen in hartslag en bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten wier onderliggende medische aandoeningen gecompromitteerd kunnen worden door verhogingen in bloeddruk of hartslag, bijv. patiënten met vooraf bestaande hypertensie, hartfalen, recent myocardiinfarct of ventriculaire aritmie.

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

Het gebruik van Lisdexamfetamine Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met symptomatische cardiovasculaire ziekte en ook bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie (zie rubriek 4.3).

Cardiomyopathie

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

Beoordeling van de cardiovasculaire status bij patiënten die worden behandeld met stimulerende medicijnen

Alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met stimulerende medicijnen moeten een zorgvuldige anamnese (inclusief beoordeling van een familiegeschiedenis van plotselinge dood of ventriculaire aritmie) en lichamelijk onderzoek ondergaan om de aanwezigheid van een hartaandoening vast te stellen, en moeten verdere hartevaluatie ondergaan als er bevindingen zijn die wijzen op een dergelijke ziekte (bijvoorbeeld een electrocardiogram of echocardiogram). Patiënten die tijdens de behandeling met stimulantia symptomen ontwikkelen zoals pijn op de borst bij inspanning, onverklaarde syncope of andere symptomen die wijzen op een hartaandoening, moeten onmiddellijk een hartonderzoek ondergaan.

Psychiatrische bijwerkingen

Vooraf bestaande psychose

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

Bipolaire stoornis

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

Ontstaan van nieuwe psychotische of manische symptomen

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Psychotische of manische symptomen die tijdens de behandeling optreden, bijv. hallucinaties, waangedachten of manie, bij kinderen en adolescenten zonder een voorgeschiedenis van psychotische stoornis of manie, kunnen veroorzaakt worden door stimulantia bij toediening van de gebruikelijke dosis. Indien deze symptomen optreden, moet een mogelijke causale rol van het stimulerend middel worden overwogen en kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten.

Agressie

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

Tics

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

Langdurige invloed op het gewicht

Stimulantia zijn in verband gebracht met gewichtsverlies. Tijdens de behandeling met stimulantia moet het gewicht worden gecontroleerd en moet de behandeling mogelijk worden onderbroken bij patiënten die gewicht verliezen.

Insulten

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

Visusstoornis

Accommodatiestoornissen en wazig zien zijn gemeld bij behandeling met stimulantia.

Voorschrijven en afleveren

Om het risico op mogelijke overdosering door de patiënt te beperken, moet de laagst mogelijke werkzame hoeveelheid van Lisdexamfetamine Teva voorgeschreven of afgeleverd worden.

Gebruik met andere sympathicomimetica

Lisdexamfetamine Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere sympathicomimetica gebruiken.

Hulpstof met bekend effect

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro-enzymremming

Lisdexamfetaminedimesylaat blijkt geen *in-vitro*remmer van de belangrijkste humane CYP450-isovormen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4) in humane levermicrosomale suspensies, en ook geen *in-vitro* inductor van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4/5 in gekweekte verse humane hepatocyten. Lisdexamfetaminedimesylaat blijkt geen *in-vitro*substraat voor P-gp in MDCKII-cellen, en ook geen *in-vitro*remmer van P-gp in Caco-2-cellen, en het is daarom onwaarschijnlijk dat het betrokken is bij klinische interacties met medicijnen die door de P-gp-pomp worden getransporteerd.

Een *in-vivo*-onderzoek bij mensen met lisdexamfetaminedimesylaat resulteerde niet in enig klinisch significant effect op de farmacokinetiek van medicijnen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 of CYP3A.

Middelen waarvan de bloedspiegel beïnvloed kan worden door Lisdexamfetamine Teva

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

Venlafaxine met verlengde afgifte: in een onderzoek naar geneesmiddelinteracties induceerde de toediening van 225 mg venlafaxine, een CYP2D6-substraat, met verlengde afgifte in combinatie met 70 mg lisdexamfetaminedimesylaat een verlaging van 9% van de C_{max} en een verlaging van 17% van de AUC voor de primaire actieve metaboliet o-desmethylvenlafaxine, en een verhoging van 10% van de C_{max} en een verhoging van 13% van de AUC voor venlafaxine.

Dexamfetamine kan een zwakke remmer van CYP2D6 zijn. Lisdexamfetamine heeft geen effect op de AUC en de C_{max} van venlafaxine en o-desmethylvenlafaxine samen. Men verwacht niet dat deze kleine veranderingen klinisch betekenisvol zijn. In dit onderzoek werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van venlafaxine met verlengde afgifte en lisdexamfetaminedimesylaat.

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

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

aan fruit en groenten, urineweginfecties en braken) die de urine alkaliseren, verlagen de urinaire excretie en verlengen de halfwaardetijd van amfetamine.

Monoamineoxidaseremmers

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

Serotonerge geneesmiddelen

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

Middelen waarvan de effecten verminderd kunnen worden door amfetaminen

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

Middelen waarvan de effecten versterkt kunnen worden door amfetaminen

Amfetaminen versterken de analgetische effecten van narcotische analgetica.

Middelen die de effecten van amfetaminen kunnen verminderen

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

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

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

Gebruik met alcohol

Er zijn beperkte gegevens over de mogelijke interactie met alcohol.

Interacties tussen geneesmiddelen en laboratoriumonderzoeken

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Dexamfetamine, de actieve metabooliet van lisdexamfetamine, passeert de placenta. Gegevens uit een cohortonderzoek van in totaal ongeveer 5570 zwangerschappen die in het eerste trimester aan amfetamine werden blootgesteld, wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. Gegevens uit een ander cohortonderzoek met ongeveer 3100 zwangerschappen die gedurende de eerste 20 weken van de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, suggereren een verhoogd risico op pre-eclampsie en vroeggeboorte. Pasgeborenen die tijdens de zwangerschap aan amfetamine werden blootgesteld, kunnen ontweningsverschijnselen krijgen.

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

De arts moet de behandeling met Lisdexamfetamine Teva bespreken met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden of borstvoeding willen geven. Lisdexamfetamine Teva mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De volgende definities gelden voor de frequentie-terminologie die hierna wordt gebruikt:

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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Kinderen (6 t/m 12 jaar)	Adolescenten (13 tot en met 17 jaar)	Volwassenen
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
	Overgevoeligheid	Soms	Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Psychische stoornissen	*Insomnie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Agitatie	Soms	Soms	Vaak
	Angst	Soms	Vaak	Vaak
	Spraakzucht	Soms	Soms	Soms
	Verminderd libido	Niet van toepassing	Niet gerapporteerd	Vaak
	Depressie	Soms	Vaak	Soms
	Tic	Vaak	Soms	Soms
	Affectabiliteit	Vaak	Soms	Vaak
	Dysforie	Soms	Soms	Soms
	Euforie	Niet bekend	Soms	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit	Soms	Soms	Vaak
Bruxisme	Soms	Soms	Vaak	

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

	Dermatillomanie	Soms	Soms	Soms
	Psychotische episodes	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
	Manie	Soms	Soms	Soms
	Hallucinatie	Soms	Soms	Niet bekend
	Agressie	Vaak	Soms	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Rusteloosheid	Soms	Vaak	Vaak
	Tremor	Soms	Vaak	Vaak
	Somnolentie	Vaak	Vaak	Soms
	Insult	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
	Dyskinesie	Soms	Soms	Soms
	Dysgeusie	Soms	Soms	Soms
	Syncope	Soms	Soms	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien	Soms	Niet bekend	Soms
	Mydriase	Soms	Soms	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak	Vaak	Vaak
	Hartkloppingen	Soms	Vaak	Vaak
	QTc-verlenging	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
	Cardiomyopathie	Niet bekend	Soms	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Fenomeen van Raynaud	Soms	Niet bekend	Niet bekend
	Epistaxis	Soms	Soms	Soms
Ademhalings stelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Soms	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Vaak	Vaak	Zeer vaak
	Diarree	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Soms	Vaak
	Bovenbuikpijn	Zeer vaak	Vaak	Vaak

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Vaak	Soms
Lever- en galaandoeningen	*Eosinofiele hepatitis	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Soms	Soms	Vaak
	Urticaria	Soms	Soms	Soms
	Huiduitslag	Vaak	Soms	Soms
	*Angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
	*Stevens-Johnson Syndroom	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Niet van toepassing	Soms	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Borstkaspijn	Soms	Soms	Vaak
	Prikkelbaarheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Zich zenuwachtig voelen	Soms	Vaak	Vaak
	Pyrexie	Vaak	Vaak	Soms
Onderzoeken	Bloeddruk verhoogd	Soms	Soms	Vaak
	*Gewicht verlaagd	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Insomnie

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

Verlaagd gewicht bij pediatrische populatie

In een 4 weken durend, gecontroleerd onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt respectievelijk 0,4, 0,9 en 1,1 kg voor patiënten die toegewezen waren aan de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat in een dosering van 30 mg, 50 mg en 70 mg, vergeleken met een gewichtstoename van 0,5 kg voor patiënten die placebo ontvingen. Hogere doses gingen gepaard met een groter gewichtsverlies na 4 weken behandeling. Zorgvuldige controle van het gewicht bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar die gedurende 12 maanden lisdexamfetaminedimesylaat ontvingen, geeft aan dat voortgezette behandeling (d.w.z. een behandeling van 7 dagen per week gedurende een

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

jaar) de groeisnelheid gemeten op basis van het lichaamsgewicht vertraagt, zoals werd aangetoond met een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie van -13,4 percentiel gedurende een periode van 1 jaar. De gemiddelde percentielen in de uitgangssituatie (n = 271) en na 12 maanden (n = 146) waren respectievelijk 60,9 en 47,2.

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

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

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

Eosinofiele hepatitis

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

Angio-oedeem

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 21 juni 2024

Bladzijde : 15

Syndroom van Stevens-Johnson

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Bij de behandeling van patiënten met een overdosering moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte van dexamfetamine na toediening van Lisdexamfetamine Teva.

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

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

Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06 BA12.

Werkingsmechanisme

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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 onderzoeken waaraan 846 patiënten deelnamen.

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

Tabel 1: Verandering vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt in de totaalscore van de ADHD-RS met vragen voor volwassenen op het eindpunt1 (volledige analyseset)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Totaalscore in de	N	62	115	117	120

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

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

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

Onderzoek 3 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-overonderzoek in meerdere centra. Tijdens dit onderzoek met lisdexamfetaminedimesylaat werd een werkomgeving nagebootst en er deden 142 volwassenen aan mee. Na een open-label dosisoptimalisatiefase van 4 weken met lisdexamfetaminedimesylaat (30, 50 of 70 mg/dag in de ochtend), werden de proefpersonen gerandomiseerd naar één van de twee behandelingsreeksen: 1) lisdexamfetaminedimesylaat (geoptimaliseerde dosis) gevolgd door placebo, telkens gedurende één week, of 2) placebo gevolgd door lisdexamfetaminedimesylaat, telkens gedurende één week. Aan het eind van elke week werd de

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

werkzaamheid beoordeeld met behulp van de PERMP (Permanent Product Measure of Performance; permanente productmeting van prestatie). De PERMP is een voor vaardigheden gecorrigeerde wiskundetest die de aandacht meet bij ADHD. Behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat, vergeleken met placebo, resulteerde in een statistisch significante verbetering van de aandacht op alle tijdstippen na de dosis, gemeten aan de hand van de gemiddelde PERMP-totaalscores in de loop van één beoordelingsdag en op elk gemeten tijdstip. De PERMP-beoordelingen werden uitgevoerd voorafgaand aan de dosis (-0,5 uur) en 2, 4, 8, 10, 12 en 14 uur na de dosis.

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

Pediatrische populatie

De effecten van lisdexamfetaminedimesylaat bij de behandeling van pediatrische patiënten met ADHD zijn aangetoond in drie gecontroleerde onderzoeken bij kinderen van 6 tot 12 jaar, drie gecontroleerde onderzoeken bij adolescenten van 13 tot 17 jaar, en drie gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar.

In onderzoek SPD489-325 werden 336 patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar geëvalueerd in een 7 weken durend gerandomiseerd dubbelblind, dosis-geoptimaliseerd, placebogecontroleerd onderzoek met een actieve referentie-arm. De primaire werkzaamheidsbeoordeling was de ADHD-RS-IV totaalscore. Lisdexamfetaminedimesylaat vertoonde een significant grotere werkzaamheid dan placebo. Het verschil op het eindpunt in de kleinste kwadratenreductie ten opzichte van baseline in de ADHD-RS-IV totaalscore was 18,6 ($p < 0,001$). Bij elk bezoek tijdens de behandeling en op het eindpunt was het percentage proefpersonen dat voldeed aan de vooraf gedefinieerde responscriteria (een reductie van $\geq 30\%$ ten opzichte van de baseline in de ADHD-RS-IV totaalscore en een CGI-I-waarde van 1 of 2) aanzienlijk hoger voor lisdexamfetaminedimesylaat in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Bovendien waren de gemiddelde scores voor ADHD-symptomen na stopzetting van de behandeling niet hoger dan de uitgangsscores vóór de behandeling, wat aangeeft dat er geen rebound-effect was. Naast een

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

vermindering van de symptomen verbeterde lisdexamfetamedimesylaat de functionele resultaten aanzienlijk. In dit onderzoek vertoonde 75,0% van de proefpersonen die lisdexamfetamedimesylaat kregen "verbetering" (gedefinieerd als "zeer veel verbeterd" of "veel verbeterd") op de CGI-I-beoordelingsschaal, vergeleken met 14,2% op placebo ($p < 0,001$).

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

Er is een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde dosisoptimalisatiestudie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar ($n=267$) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD en ook een inadequate respons hadden op de behandeling met methylfenidaat. In dit 9 weken durende onderzoek hadden patiënten die werden behandeld met lisdexamfetamedimesylaat een kortere tijd tot de eerste respons vergeleken met patiënten die werden behandeld met atomoxetine (respectievelijk mediaan 13,0 versus 21,0 dagen; $p=0,003$), waarbij de respons werd gedefinieerd als het hebben van een CGI-I-score van 1 (zeer veel verbeterd) of 2 (veel verbeterd) bij elk van de dubbelblinde behandelingenbezoeken.

Er zijn twee dubbelblinde, actief gecontroleerde (OROS-MPH) onderzoeken met parallele groepen uitgevoerd met adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar met ADHD. Beide onderzoeken omvatten ook een placeboreferentiegroep. Het 8 weken durende onderzoek naar dosisoptimalisatie (SPD489-405) bestond uit een dosisoptimalisatieperiode van 5 weken en een dosisonderhoudsperiode van 3 weken. Tijdens de dosisoptimalisatieperiode werden de proefpersonen eenmaal per week op basis van *treatment emergent adverse events* (TEAE's) en klinische respons getitreerd naar een optimale dosering van 30, 50 of 70 mg/dag (voor proefpersonen in SPD489) of 18, 36, 54 of 72 mg/dag (voor proefpersonen in OROS-MPH). Deze dosis werd gehandhaafd gedurende een 3 weken durende dosisonderhoudsperiode. De gemiddelde doses op het eindpunt bedroegen respectievelijk 57,9 mg en 55,8 mg voor SPD489 en OROS-MPH. In dit onderzoek werd vastgesteld dat noch SPD489 noch OROS-MPH statistisch superieur was aan het andere product in week 8. Het 6 weken durende onderzoek met een vaste dosis (SPD489-406) bestond uit een geforceerde dosistitratieperiode van 4 weken en een dosisonderhoudsperiode van 2 weken. Bij de hoogste doses SPD489 (70 mg) en OROS-MPH (72 mg) werd vastgesteld dat de behandeling met SPD489 superieur was aan OROS-MPH, zoals bepaald op basis van de primaire werkzaamheidsanalyse (verandering in ADHD-RS-totaalscore vanaf de uitgangssituatie tot week 6) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyse (bij het laatste onderzoeksbezoek op de CGI-I) (zie Tabel 2).

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

SPD489-405	Primaire ADHD-RS-IV in week 8		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totaalscore in de uitgangssituatie	N	89	179	184
		Gemiddelde (SE)	38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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

**LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

	p-waarde	<0,0001	<0,0001
Belangrijkste secundaire eindpunt op de CGI-I			
Aantal geanalyseerde proefpersonen (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 t.o.v. OROS-MPH [e]	n.v.t.	0,0188	n.v.t.
Actieve behandeling t.o.v. placebo [e]	n.v.t.	<0,0001	0,0002

[a] Afkomstig van een mixed effects model for repeated measures (MMRM) met behandelingsgroep, nominaal bezoek, interactie van de behandelingsgroep met het bezoek als factoren, ADHD-RS-IV-totaalscore in de uitgangssituatie als covariaat, en een aanpassing voor de interactie van de ADHD-RS-IV-totaalscore in de uitgangssituatie met het bezoek. Dit model is gebaseerd op een REML-schattingsmethode en maakt gebruik van een ongestructureerd covariantietype.

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

[c] De categorie 'verbeterd' omvat de responsen 'zeer veel verbeterd' en 'veel verbeterd'.

[d] De categorie 'niet verbeterd' omvat de responsen 'minimaal verbeterd', 'geen verandering', 'minimaal verergerd', 'veel verergerd' en 'zeer veel verergerd'.

[e] Afkomstig van een CMH-test gestratificeerd naar CGI-S in de uitgangssituatie.

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

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

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

Er werd een veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek met vaste dosis uitgevoerd bij kleuters van 4 tot 5 jaar met ADHD. De proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding 5:5:5:6 naar lisdexamfetaminedimesylaat (dosissterkte 5, 10, 20, 30 mg) of placebo (zie ook rubriek 5.2). De

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

dubbelblinde evaluatieperiode duurde 6 weken. In dit onderzoek waren de meest gemelde TEAE's bij proefpersonen die lisdexamfetaminedimesylaat kregen verminderde eetlust (13,7% van de proefpersonen), prikkelbaarheid (9,6% van de proefpersonen) en emotionele instabiliteit en hoesten (elk 4,8% van de proefpersonen). In een 52 weken durend open-labelonderzoek was de meest gemelde TEAE verminderde eetlust (15,9%) (zie rubriek 4.8).

Onderzoek naar de kans op misbruik

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

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

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

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

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

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

In een farmacokinetisch onderzoek met 40 proefpersonen (8 proefpersonen in elk van de vijf groepen ingedeeld volgens nierfunctie: normale functie, lichte nierinsufficiëntie, matige nierinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie en terminale nierinsufficiëntie) was de klaring van dexamfetamine verlaagd van 0,7 l/uur/kg bij normale proefpersonen tot 0,4 l/uur/kg bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m² of CrCl < 30 ml/min).

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Zwarte inkt: schellak, propyleenglycol, zwarte ijzeroxide en kaliumhydroxide

Kleurstoffen van het omhulsel van de capsule

30 mg: geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172)
50 mg: indigocarmine (E132)
70 mg: geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), indigocarmine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 21 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen met een schroefdop van polypropyleen die moeilijk is te openen door kinderen.

Verpakkingsgrootten: 10, 30 of 100 capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 129375, Lisdexamfetamine Teva 30 mg, harde capsules
RVG 129376, Lisdexamfetamine Teva 50 mg, harde capsules
RVG 129377, Lisdexamfetamine Teva 70 mg, harde capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2023

LISDEXAMFETAMINE TEVA 30 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 50 MG
LISDEXAMFETAMINE TEVA 70 MG
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 21 juni 2024

Bladzijde : 27

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 19 juni 2024

0624.4v.JK