

Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 1a: Wettelijk kader Geneesmiddelenwet

Wettelijk kader

Artikel 40, tweede lid Geneesmiddelenwet (versie geldend vanaf in periode onderzoek)

2. Het is verboden een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning geldt, in voorraad te hebben, te verkopen, af te leveren, ter hand te stellen, in te voeren of anderszins binnen of buiten het Nederlands grondgebied te brengen.

Artikel 101 Geneesmiddelenwet (versie geldend in periode onderzoek)

1. Onze Minister kan een bestuurlijke boete opleggen van ten hoogste € 450.000 ter zake van een overtreding van het bepaalde bij of krachtens artikel [...] 40 [...].

Buiten reikwijdte verzoek

[Redacted]

[Redacted]

Bijlage 1b: Circulaire Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers (2016-01-IGZ)



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Circulaire

Aan:

Openbare apothekers, ziekenhuis-
apothekers en apotheekhoudende
geneeskundigen in Nederland

Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers

Postadres

Postbus 2518
6401 DA Heerlen

Tel 088 120 5000

Fax 088 120 5001

E-mail meldpunt@igz.nl

Circulairnummer

2016-01-IGZ

Relaties met andere circulaire

Ter vervanging van Circulaire
'grootschalig bereiden door
apothekers' 2007-02-IGZ

Inlichtingen bij

Meldpunt IGZ

Doelstelling circulaire

Informatie

Juridische grondslag

Geneesmiddelenwet

Utrecht

22 augustus 2016

Geldigheidsduur

3 jaar

In deze Circulaire beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) onder welke voorwaarden de inspectie niet handhavend op zal treden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers. Deze Circulaire vervangt de Circulaire 'Grootschalig bereiden door apothekers' 2007-02 IGZ, 22 augustus 2007 en heeft als ingangsdatum 22 augustus 2016.

Definities

Collegiaal doorleveren

Er is sprake van collegiaal doorleveren, indien een apotheker een ongeregistreerd geneesmiddel in de vorm van een eigen bereiding aflevert ("doorlevert") aan een andere apotheker.

Geregistreerd adequaat alternatief

Onder geregistreerd adequaat alternatief verstaat de inspectie alle binnen Nederland' geregistreerde geneesmiddelen, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm, en dezelfde sterkte. Daarnaast verstaat de inspectie onder geregistreerd adequaat alternatief ook, wanneer binnen Nederland geregistreerde geneesmiddelen nagenoeg dezelfde werkzame stof (bijv. een andere zout- of estervorm) bevatten, nagenoeg dezelfde toedieningsvorm hebben (bijv. tabletten in plaats van capsules) of een sterkte, waarmee de vereiste dosering ook kan worden bereikt. De inspectie beschrijft in de Annex onder welke omstandigheden van deze definitie mag worden afgeweken.

Wettelijk kader

Artikel 18 Gnw

Op basis van artikel 18 lid 1 Gnw is het verboden om zonder vergunning van Onze Minister geneesmiddelen voor onderzoek te bereiden of in te voeren. Het is voorts verboden om zonder vergunning van Onze Minister andere geneesmiddelen dan die bedoeld in de eerste volzin, te bereiden, in te voeren, af te leveren of uit te voeren dan wel een groothandel te drijven. Het is tevens verboden om een groothandel te drijven in geneesmiddelen waarvoor geen handelsvergunning is verleend.

Artikel 40 Gnw

Op basis van artikel 40 lid 1 Gnw is het verboden een geneesmiddel in de handel te brengen zonder dat daarvoor een handelsvergunning is verleend door de Europese Gemeenschap of het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Tevens is het niet toegestaan geneesmiddelen zonder handelsvergunning in voorraad te hebben, te verkopen, af te leveren, ter hand te stellen, in te voeren of anderszins binnen of buiten het Nederlands grondgebied te brengen (artikel 40 lid 2 Gnw).

Artikel 84, eerste lid Gnw

Reclame voor dan wel gunstbetoon met betrekking tot een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning is verleend, is verboden.

Achtergrond

In de afgelopen twee decennia hebben steeds meer (openbare) apothekers besloten hun bereidingsruimtes te sluiten. De benodigde bereidingen voor individuele patiënten van de apotheek worden steeds vaker uitbesteed aan collega-apothekers, die zich gespecialiseerd hebben in apotheekbereidingen. Zij bereiden het geneesmiddel en leveren vervolgens aan de vragende apotheek. Dit is echter in strijd met het systeem van de wet en de Europese richtlijn 2001/83/EG. Immers, hoofdregel is dat het verboden is geneesmiddelen te vervaardigen en in de handel te brengen zonder de vereiste vergunningen (artikel 18 Gnw en artikel 40 Gnw). Een wettelijke uitzondering is er voor – kortweg – kleinschalige bereiding door een apotheek voor eigen patiënten (artikel 18 lid 5 en artikel 40 lid 3 onder a Gnw). Die uitzondering gaat in het geval van collegiaal doorleveren niet op. Het gaat dan immers niet om verstrekking van geneesmiddelen aan eigen patiënten.

Collegiaal doorleveren voorziet echter naar de mening van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de inspectie in een behoefte, nu er minder apotheken nog (kunnen) bereiden. Daarnaast meent de inspectie dat een gespecialiseerde bereidingsapotheek beter in staat is een farmaceutisch verantwoord product te bereiden en af te leveren aan andere apotheken dan in het geval van het op incidentele basis bereiden en terhandstellen (aan individuele patiënten) door een individuele apotheek. De inspectie heeft derhalve in overleg met VWS, in 2007, criteria opgesteld onder welke voorwaarden de inspectie niet handhavend zou optreden bij collegiaal doorleveren (IGZ Circulaire, Grootschalig bereiden door apothekers, 2007-02IGZ, 22 augustus 2007).²

In de loop van 2015 heeft de inspectie in overleg met het Ministerie van VWS besloten de inhoud van de Circulaire 'Grootschalig bereiden door apothekers' samen met veldpartijen tegen het licht te houden. Hiertoe zijn eind 2015 door de inspectie en het Ministerie van VWS met verschillende veldpartijen gesprekken gevoerd.³ De belangrijkste overwegingen hierbij waren de volgende:

De strekking van de Abcur-uitspraak van het Europees Hof van Justitie⁴ in 2015 heeft de inspectie voldoende aanleiding gegeven om haar beleid tegen het licht te houden. Bijkomende reden voor heroverweging is dat uit een analyse van de inspectie is gebleken dat doorleverende apotheken een groter aantal producten op industriële wijze zijn gaan bereiden en afleveren zonder dat dit structureel leidt tot ingediende registratiedossiers bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). Dit kan op termijn leiden tot ondermijning van het registratie-principe van producten, zoals verankerd in de Europese richtlijn 2001/83/EG en de Geneesmiddelenwet. Productie door apotheken op grote schaal zorgt daarnaast voor een verschuiving van patiëntrisico's ten opzichte van bereiding door apotheken op kleinere schaal: de hierboven genoemde betere kwaliteit die gespecialiseerde apothekers kunnen leveren gaat immers gepaard, zeker bij productie op grotere schaal, met het gegeven dat als er onverhoopt iets mis gaat bij de productie van een dergelijk middel, grotere groepen patiënten hiermee worden geconfronteerd. In goed overleg met de veldpartijen is deze Circulaire vervolgens tot stand gekomen.

Handhavingsbeleid

Zowel bij de veldpartijen als bij de inspectie en het Ministerie van VWS bestaat behoefte aan een wettelijk kader om het doorleveren van eigen bereidingen mogelijk te maken. Daarom zal het Ministerie van VWS – samen met de inspectie – eventuele mogelijkheden binnen het huidige Europese regelgevingskader nader onderzoeken en blijven pleiten voor Europese regelgeving voor deze vanuit patiëntenbehoefte wenselijke werkwijze, die het doorleveren van eigen bereidingen onder voorwaarden mogelijk maakt.⁵ Omdat een dergelijke regeling niet op afzienbare termijn zal zijn gerealiseerd, kiezen het Ministerie van VWS en de inspectie er voor om via deze Circulaire vast te leggen onder welke voorwaarden de inspectie niet handhavend op zal treden vanaf 22 augustus 2016 bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers.⁶

1 Uitgangspunt

Collegiaal doorleveren is alleen toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn.

2 Notificatie op productniveau

Iedere apotheek die een eigen bereiding doorlevert maakt dit – ongeacht de schaalgrootte – op productniveau kenbaar door de bereiding binnen vijf werkdagen na eerste doorlevering aan te melden bij de G-Standaard van het bedrijf Z-index. Hierdoor is de inspectie in staat marktinzicht te verkrijgen en is het voor alle veldpartijen transparant welke bereidingen in Nederland worden doorgeleverd. Daarnaast verschaft de doorleverende apotheek – op verzoek van de inspectie – logistieke gegevens ten aanzien van omvang en afzetgebied van haar doorgeleverde bereidingen.

Indien de inspectie in nadere afstemming met het CBG van mening is dat een doorgeleverde bereiding zich leent voor registratie, zal de inspectie samen met het CBG hiertoe verkenende gesprekken opstarten met de betreffende bereidende apoth(e)ek(en).

3 Productdossier

Voor iedere doorgeleverde bereiding dient ter onderbouwing van de ontwerpqualiteit en de chemisch farmaceutische kwaliteit een productdossier voorhanden te zijn bij de bereidende apotheek. Dit productdossier dient direct ter inzage beschikbaar te zijn bij een eventuele inspectie. Indien de bereidende apotheek van mening is dat in Nederland (commercieel) beschikbare geregistreerde alternatieven niet adequaat kunnen worden ingezet, dient dit in het productdossier door de bereidende apotheek nader te worden onderbouwd.

De onderbouwing van de farmacotherapeutische rationale⁷ dient onderdeel te zijn van het bijbehorende productdossier. De inspectie zal hierop een marginale toetsing uitvoeren. Bij twijfel behoudt de inspectie zich het recht voor de farmacotherapeutische rationale alsnog in volle omvang te toetsen.

De inspectie stelt nadere eisen aan het productdossier in de Annex.

4 Good Manufacturing Practice (GMP)

De bereidende apotheek dient te voldoen aan GMP. De inspectie ziet hier middels (reguliere) GMP inspecties op toe.

5 Farmacovigilantie

Bijwerkingen die optreden bij het gebruik van een doorgeleverde bereiding dienen zo spoedig mogelijk gemeld te worden bij Bijwerkingencentrum Lareb.

De inspectie verwacht van de bereidende apotheker dat er een functionerend systeem bestaat, waarmee gemelde bijwerkingen worden vastgelegd, beoordeeld en geanalyseerd op signalen. Alle gevalideerde signalen dienen zo spoedig mogelijk aan de inspectie te worden gemeld.

De inspectie stelt nadere eisen ten aanzien van de farmacovigilantie in de Annex.

6 Geen reclame toegestaan

Zowel de bereidende apotheek als de niet bereidende (aan individuele patiënten terhandstellende) apotheek mag geen reclame maken voor doorgeleverde bereidingen (art. 84 lid 1 Gnw)

Naar het oordeel van de inspectie blijft het middels bovenstaande gedragslijn mogelijk voor apothekers om kwalitatief hoogwaardige geneesmiddelbereidingen te leveren aan andere apothekers en zo invulling te geven aan een patiëntenbehoefte, daar waar met geregistreerde geneesmiddelen niet kan worden uitgekomen. Wanneer eigen bereidingen echter collegiaal worden doorgeleverd, terwijl men zich niet aan deze gedragslijn houdt, benadrukt de inspectie dat zij handhavend kan optreden op basis van art. 18 en art. 40 Gnw.

Voor een nadere toelichting van deze Circulaire verwijst de inspectie naar de bijbehorende Annex op haar website. De Annex maakt integraal onderdeel uit van de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.

Hoogachtend,



Dr. J.A.A.M. van Diemen-Steen Voorde,
Inspecteur-generaal voor de Gezondheidszorg

- 1 Geneesmiddelen die elders binnen de EU geregistreerd en commercieel beschikbaar zijn vallen weliswaar niet binnen de reikwijdte van de definitie 'geregistreerd adequaat alternatief', maar hebben wel de voorkeur van de inspectie boven doorgeleverde bereidingen. De inspectie licht dit nader toe in de Annex.
- 2 De Circulaire 'Grootschalig bereiden door apothekers', 2007-02 IGZ, 22 augustus 2007 verving een eerdere circulaire uit 2002.
- 3 In het kader van deze Circulaire zijn de volgende veldorganisaties betrokken: Koninklijke Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), Vereniging Doorleverende Bereidingsapotheken (VDB) en Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin).
- 4 C-544/13 en C-545/13 Abcur: het Europees Hof van Justitie heeft in deze uitspraak voor recht verklaard dat industrieel of via industrieel procedé vervaardigde geneesmiddelen onder de richtlijn vallen en geneesmiddelen slechts onder bekende voorwaarden onder de uitzondering van 'magistraal bereiden door apotheker' (bereid volgens recept, geïdentificeerde patiënt, rechtstreeks verstrekt door apotheek aan patiënten) of 'officinaal bereiden door apotheker' (bereid in apotheek, volgens Farmacopee en voor rechtstreekse verstrekking van eigen patiënten bestemd) valt.
- 5 De VS laat een vergelijkbare ontwikkeling zien. Daar heeft de New England Compounding Center casus uiteindelijk in 2013 tot regelgeving op federaal niveau geleid (Drug Quality and Safety Act 2013 (HR 3204; 113th Congress)). Zie ook: K. Outterson, Regulating Compounding Pharmacies after NECC. NEJM, 367:21, p.1969-1972.
- 6 Indien een niet bereidende apotheker een bereiding wenst te betrekken van een andere apotheker, dient de niet bereidende apotheker na te gaan in hoeverre is voldaan aan de vereisten onder punt II, V en VI, zoals gesteld in deze Circulaire.
- 7 De term 'farmacotherapeutische rationale', zoals gebruikt in deze Circulaire, dient niet te worden verward met de term rationale farmacotherapie, zoals bedoeld in art. 2.8 lid 1 onder b Besluit Zorgverzekeringswet.

Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 1c: Annex Notificatie op productniveau



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Annex

notificatie op productniveau

Postadres

Postbus 2518
6401 DA Heerlen

Tel 088 120 5000
Fax 088 120 5001
E-mail meldpunt@igz.nl

Doelstelling

Nadere uitwerking en
toelichting bij de Circulaire
handhavend optreden bij
collegiaal doorleveren van
eigen bereidingen door
apothekers 2016-01-IGZ

**Inlichtingen bij
Meldpunt IGZ**

Juridische grondslag
Geneesmiddelenwet

Utrecht

28 november 2016
Versie 1

In de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ (hierna: de circulaire) beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) aan welke voorwaarden dient te worden voldaan om een eigen bereiding door te mogen leveren aan een collega-apotheker. In de circulaire verwijst de inspectie naar een Annex. Deze is per gestelde voorwaarde opgesplitst in afzonderlijke modules.

Hieronder leest u de nadere uitwerking en toelichting van de inspectie ten aanzien van notificatie op productniveau.

Algemeen

In de circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat iedere apotheker, die een eigen bereiding doorlevert, dit kenbaar maakt op productniveau door de betreffende bereiding binnen vijf werkdagen na eerste doorlevering aan te melden bij de G-Standaard van Z-Index.

De inspectie kiest bewust voor 'aanmelding' en niet voor 'publicatie', omdat er soms enige tijd kan zitten tussen het concreet aanmelden en het gepubliceerd worden in de G-Standaard. De inspectie benadrukt hierbij dat de aanmelding uiteindelijk wel dient te resulteren in een daadwerkelijke vermelding in de G-Standaard en meer specifiek onder Productgroep DB. Indien de vermelding in de G-Standaard komt te vervallen of in zijn geheel niet tot stand komt, is doorleveren van de betreffende bereiding niet (langer) toegestaan. Als onderdeel van het reguliere toezicht of als signalen daar aanleiden toe geven, kan de inspectie de bereidende apotheek verzoeken aan te tonen dat een specifiek product is aangemeld onder Productgroep DB van de G-Standaard binnen de gestelde termijn van vijf werkdagen.

Voor specifieke procedurele vragen ten aanzien van het aanmelden van eigen bereidingen bij de G-Standaard, verwijst de inspectie u naar Z-Index (www.z-index.nl)

Uitzondering op de notificatieverplichting

Middels de notificatieverplichting op productniveau verkrijgt de inspectie een volledig beeld van welke geneesmiddelen zonder handelsvergunning op basis van de circulaire worden doorgeleverd in Nederland. Om de risico's die dit met zich meebrengt goed in kaart te brengen is de ruimte om uitzonderingen op deze verplichting te maken, beperkt.

Wanneer echter sprake is van een individuele bereiding door een in Nederland gevestigde apotheek voor een van tevoren geïdentificeerde patiënt, waarbij de bereidende apotheker bij het afleveren van de bereiding aan de collega-apotheker, de betreffende patiënt voldoende nauwkeurig vermeldt, is de verplichting voor notificatie bij de G-Standaard van Z-Index niet van toepassing. De patiënt, zoals vermeld op het recept, dient bekend te zijn vóór elke bereiding van de betreffende door te leveren bereiding en de bereiding wordt specifiek voor die patiënt verricht. Verder dient de bestelling betrekking te hebben op een voldoende aangeduide patiënt¹, zodat voor de inspectie binnen het toezicht duidelijk is dat de doorgeleverde bereiding onder de uitzondering van notificatie op productniveau tot stand is gekomen.² Tot de uitzondering op de notificatieverplichting rekent de inspectie ook het voor toediening gereed maken van een geregistreerd geneesmiddel ten behoeve van één patiënt, waarbij de aanwijzingen in de SmPC tekst volledig worden gevolgd. Indien afgeweken wordt van de SmPC tekst³, is de uitzondering op de notificatieverplichting niet van toepassing. Bovendien benadrukt de inspectie dat doorgeleverde bereidingen, die uitgezonderd zijn van de notificatieverplichting, verder volledig binnen de reikwijdte van de circulaire vallen. De overige voorwaarden, zoals gesteld in de circulaire, zijn derhalve in volle omvang van toepassing.

¹ Het expliciet vermelden van de naam van de patiënt is niet noodzakelijk. Indien de bereidende apotheek bezwaren heeft tegen het vermelden van patiëntgegevens (bijv. omwille van de privacy) is dat toegestaan, mits de patiënt wel voldoende wordt geduid.

² Om onder de uitzondering te kunnen vallen is het niet toegestaan om in afwachting van het recept reeds aan te vangen met de bereiding of een voorraad hiervan aan te leggen.

³ Summary of Product Characteristics.

Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 1d: Annex Geregistreerd adequaat alternatief



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Annex

Geregistreerd adequaat alternatief

Postadres

Postbus 2518
6401 DA Heerlen

Tel 088 120 5000
Fax 088 120 5001
E-mail meldpunt@igz.nl

Doelstelling

Nadere uitwerking en
toelichting bij de Circulaire
handhavend optreden bij
collegiaal doorleveren van
eigen bereidingen door
apothekers 2016-01-IGZ

**Inlichtingen bij
Meldpunt IGZ**

Juridische grondslag
Geneesmiddelenwet

Utrecht

1 juli 2017
Versie 1

In de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ (hierna: de circulaire) beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) aan welke voorwaarden dient te worden voldaan om een eigen bereiding door te mogen leveren aan een collega-apotheker. In de circulaire verwijst de inspectie naar een Annex. Deze is per gestelde voorwaarde opgesplitst in afzonderlijke modules.

Hieronder leest u de nadere uitwerking en toelichting van de inspectie ten aanzien van geregistreerd adequaat alternatief.

Algemeen

In deze annex geeft de inspectie nadere duiding aan het begrip 'geregistreerde adequate alternatieven' en beschrijft de inspectie wanneer er wel ruimte is voor het doorleveren van eigen bereidingen (omdat geregistreerde adequate alternatieven ontbreken) of geen ruimte (omdat geregistreerde adequate alternatieven beschikbaar zijn binnen Nederland).

Geregistreerde adequate alternatieven

In de circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat collegiaal doorleveren alleen is toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn. Dit is het uitgangspunt van de circulaire.

Geregistreerd adequaat alternatief definieert de inspectie in het kader van de circulaire, als alle binnen Nederland geregistreerde geneesmiddelen, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm, en dezelfde sterkte. Daarnaast verstaat de inspectie onder geregistreerd adequaat alternatief ook, wanneer binnen Nederland geregistreerde geneesmiddelen nagenoeg dezelfde werkzame stof (hetzelfde actieve deel van de werkzame stof, maar bijv. een andere zout- of estervorm) bevatten, nagenoeg dezelfde toedieningsvorm hebben (bijv. tabletten in plaats van capsules), nagenoeg dezelfde sterkte hebben of een sterkte, waarmee de vereiste dosering ook kan worden bereikt (bijv. vier tabletten in plaats van één tablet).

De afnemende apotheek dient van geval tot geval te beoordelen in hoeverre sprake is van geregistreerd adequate alternatieven voor een individuele patiënt. Alleen bij afwezigheid van een geregistreerd adequaat alternatief is het ter hand stellen van een eigen bereiding van een collega apotheker toegestaan. De afwezigheid van een geregistreerd adequaat alternatief dient te blijken uit een aantekening in het patiëntendossier.

De bereidende apotheek dient op productniveau in het productdossier op te hebben genomen dat er geen geregistreerd adequaat alternatief beschikbaar is in Nederland, danwel, wanneer er wel een geregistreerd product beschikbaar is, vast te leggen waarom geen sprake is van een geregistreerd adequaat alternatief (zie ook: ANNEX Productdossiers en GMP).

Geregistreerd EU alternatief

Indien er geen geregistreerde alternatieven commercieel beschikbaar zijn in Nederland, heeft aflevering op artsenverklaring van geneesmiddelen die elders binnen (een lidstaat van) de EU geregistreerd en commercieel beschikbaar zijn, de uitdrukkelijke voorkeur van de inspectie.¹ Veldpartijen kunnen hiervoor via de nationale registratieautoriteiten nagaan of een geneesmiddel elders geregistreerd is.² Het is echter niet altijd mogelijk eenvoudig te achterhalen of een dergelijk geneesmiddel ook daadwerkelijk commercieel beschikbaar is in de betreffende lidstaat.

Om die reden zijn geneesmiddelen die elders binnen (een lidstaat van) de EU geregistreerd en commercieel beschikbaar zijn, buiten de reikwijdte van de definitie 'geregistreerd adequaat alternatief' gebracht en is doorleveren van een eigen bereiding in beginsel toegestaan.

Off label gebruik van een in Nederland geregistreerd geneesmiddel

Indien een geregistreerd adequaat alternatief – ook al is het buiten de geregistreerde indicatie – in de patiëntbehoefte kan voorzien, is het doorleveren van een eigen bereiding niet toegestaan. In Nederland geregistreerde geneesmiddelen zijn immers door een competente autoriteit (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of de Europese Commissie (EC)) getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Deze toetsing zal niet altijd in volle omvang van toepassing zijn voor off label gebruik van het geregistreerd adequate alternatief, maar biedt wel meer waarborgen dan een doorgeleverde bereiding, waarvoor geldt dat deze per definitie niet door een onafhankelijke competente autoriteit is getoetst.

Het off label voorschrijven van geneesmiddelen valt verder buiten de reikwijdte van de Circulaire.³

Speciale behoeften van medische aard

De circulaire maakt het voor apothekers mogelijk om geneesmiddelbereidingen te leveren aan andere apothekers en zo invulling te geven aan een patiëntenbehoefte, daar waar met geregistreerde geneesmiddelen niet kan worden uitgekomen. De voorwaarden, zoals beschreven in de circulaire, dienen – naar analogie met jurisprudentie van het Europees Hof van Justitie – restrictief te worden uitgelegd. Doorgeleverde bereidingen kunnen alleen worden gerechtvaardigd door speciale behoeften van medische aard. Naar analogie met Europese jurisprudentie zijn overwegingen van financiële aard niet geoorloofd.⁴

De inspectie geeft hieronder enkele voorbeelden, waarbij al dan niet sprake is van dergelijke behoeften. Deze voorbeelden zijn uitdrukkelijk niet uitputtend. Het is uiteindelijk de verantwoordelijkheid van de voorschrijver en de niet bereidende apotheker om vast te stellen of een patiënt al dan niet met een in Nederland geregistreerd geneesmiddel adequaat kan worden behandeld. Deze overweging dient in alle gevallen op uitsluitend klinische gronden te worden gemaakt. Alvorens over te gaan tot het doorleveren van een eigen bereiding dient de bereidende apotheker zich hiervan te vergewissen en dit op productniveau vast te leggen in het productdossier.

Allergieën of ongeschikte hulpstoffen

Indien een patiënt aantoonbaar allergisch is voor een hulpstof in een geregistreerd alternatief kan de betreffende patiënt niet adequaat worden behandeld met het geregistreerde geneesmiddel. In dergelijke gevallen is het doorleveren van een eigen bereiding zonder de betreffende

hulpstof toegestaan. Hetzelfde kan zich voordoen wanneer weliswaar geen sprake is van een allergie, maar bijvoorbeeld van een ongeschikte hulpstof voor een specifieke patiëntengroep (bijv. ethanol bij kinderen). Ook in dergelijke gevallen kan sprake zijn van afwezigheid van geregistreerde adequate alternatieven mits de overwegingen uitsluitend op klinische gronden worden gemaakt.

Afwijkende sterkte of concentratie

Indien er binnen Nederland een geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm en dezelfde sterkte, is er in beginsel onder de circulaire geen ruimte voor een doorgeleverde bereiding. Hetzelfde geldt wanneer er een in Nederland geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is met een sterkte of concentratie, waarmee de vereiste dosering adequaat kan worden bereikt. Hiervan is sprake wanneer de vereiste dosering een adequaat veelvoud is van een geregistreerd geneesmiddel, maar bijvoorbeeld ook wanneer een lagere dosering gewenst is en de registratietekst van een geregistreerd geneesmiddel beschrijft dat de breukgleuf in de tablet bedoeld is om de tablet te verdelen in kleinere doses. Indien dit echter niet het geval is, is geen sprake van een geregistreerd adequaat alternatief en is doorleveren van een eigen bereiding dus toegestaan, mits aan de overige voorwaarden, zoals gesteld in de circulaire, wordt voldaan.

Patiëntveiligheid

Doorgeleverde bereidingen zijn geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is afgegeven door een competente autoriteit (CBG of EC) en de betreffende geneesmiddelen zijn doorgaans niet onafhankelijk getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Collegiaal doorleveren is derhalve in beginsel alleen toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven beschikbaar zijn. Indien een voorschrijver echter in goed overleg met de niet bereidende apotheker van mening is dat de patiëntveiligheid beter geborgd is door het ter hand stellen van een doorgeleverde bereiding, terwijl er tevens een geregistreerd alternatief beschikbaar is, is dit uitsluitend toegestaan in het kader van het VMS Veiligheidsprogramma 'High Risk Medicatie: klaarmaken en toedienen van parenteralia'. De bereidende apotheker dient dit expliciet te onderbouwen in het betreffende productdossier (zie Annex Productdossier en GMP). Tevens benadrukt de inspectie daarbij dat aan deze uitzondering een restrictieve uitleg moet worden gegeven. De onderbouwing dient primair gericht te zijn op patiëntveiligheid en mag niet gestoeld zijn op bijvoorbeeld het verkleinen van risico's voor de bereidende apotheker (zoals ARBO aspecten), gebruiksgemak voor de patiënt of zorgverlener, of (vermeend) bevorderen van de therapietrouw.

¹ specialtyregeling van artikel 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet. Voor de voorwaarden die op deze regeling van toepassing zijn, verwijst de inspectie naar haar website (www.igz.nl)

² Nationale registratieautoriteiten

³ Voor de nadere eisen die gesteld worden aan off label voorschrijven verwijst de inspectie naar art. 68 Geneesmiddelenwet

⁴ HvJ EU 29 maart 2012, zaak C-185/10, JGR 2012/14 (Commissie/Polen)

Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 1e: Annex Productdossier en GMP



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Annex

Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)

Postadres

Postbus 2518
6401 DA Heerlen

Tel 088 120 5000
Fax 088 120 5001
E-mail meldpunt@igz.nl

Doelstelling

Nadere uitwerking en
toelichting bij de Circulaire
handhavend optreden bij
collegiaal doorleveren van
eigen bereidingen door
apothekers 2016-01-IGZ

Inlichtingen bij Meldpunt IGZ

Juridische grondslag
Geneesmiddelenwet

Utrecht

1 juli 2017
Versie 1

In de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ (hierna: de circulaire) beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) aan welke voorwaarden dient te worden voldaan om een eigen bereiding door te mogen leveren aan een collega-apotheker. In de circulaire verwijst de inspectie naar verschillende Annexen. Deze is per gestelde voorwaarde opgesplitst in afzonderlijke modules.

Hieronder leest u de nadere uitwerking en toelichting van de inspectie ten aanzien van productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP).

Algemeen

Alvorens een eigen bereiding doorgeleverd wordt aan een andere apotheker dient te zijn vastgesteld dat de bereiding voldoet aan een positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (die niet bereikt kan worden met geregistreerde alternatieven) en daarnaast een goede kwaliteit bezit. Doorgeleverde bereidingen worden echter niet door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) beoordeeld en er ligt geen registratiedossier aan de doorgeleverde bereiding ten grondslag. Om die reden stelt de inspectie in de circulaire verplicht dat – in analogie met het registratiedossier – voor iedere doorgeleverde bereiding een productdossier voorhanden is bij de bereidende apotheek. In het productdossier staat vervolgens de onderbouwing ten aanzien van positieve balans tussen werkzaamheid en veiligheid (farmacotherapeutische rationale), het ontbreken van geregistreerde adequate alternatieven en goede kwaliteit (ontwerpkwaliteit en chemisch farmaceutische kwaliteit). Het productdossier dient te allen tijde te zijn beoordeeld door de verantwoordelijke apotheker van de bereidende apotheek.

Daarnaast stelt de inspectie in de circulaire – in analogie met geregistreerde geneesmiddelen – als voorwaarde dat de productie plaatsvindt onder GMP omstandigheden.

In deze annex gaat de inspectie nader in op de eisen die gesteld worden ten aanzien van het productdossier en GMP.

Productdossier

De inspectie geeft hieronder per onderwerp aan welke informatie minimaal in het productdossier dient te zijn vastgelegd door de bereidende apotheek. De verantwoordelijke apotheker van de bereidende apotheek draagt zorg voor het bijwerken van het productdossier zodra nieuwe informatie en/of inzichten verkregen zijn. Daarnaast moet periodiek (minimaal eens per 2 jaar) gecontroleerd worden of de informatie in het productdossier actueel is.

Achtergrondinformatie die verdere handvatten kan bieden voor het opstellen van (delen van) het productdossier kan gevonden worden in richtlijnen voor de farmaceutische industrie (bijvoorbeeld: ICH richtlijn Q8 Pharmaceutical development, EMA richtlijn Pharmaceutical development of medicines for paediatric use, ICH richtlijn Q6A Specifications, ICH richtlijnen Q1A – E Stability guidelines en EMA richtlijn CPMP/QWP/2934/99 In-use stability testing of human medicinal products).

Beschrijving en samenstelling doorgeleverde bereiding

De volgende informatie ten aanzien van de beschrijving en samenstelling van de doorgeleverde bereiding dient minimaal te worden vastgelegd:

- Een beschrijving van de doorgeleverde bereiding inclusief label, verpakking en eventuele toebehoren
- De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de doorgeleverde bereiding.

De meerwaarde van de doorgeleverde bereiding

De meerwaarde van de doorgeleverde bereiding hangt af van een tweetal factoren; allereerst dient duidelijk naar voren te komen dat beschikbare geregistreerde alternatieven niet adequaat kunnen worden ingezet of geen geregistreerde adequate alternatieven beschikbaar zijn en ten tweede dient de farmacotherapeutische rationale nader te zijn onderbouwd.

Ad 1) Voor de definitie en uitwerking van de eisen ten aanzien van geregistreerd adequaat alternatief zie Annex Geregistreerd adequaat alternatief.

Ad 2) Onder 'farmacotherapeutische rationale' verstaat de inspectie de reden(en) waarom de betreffende doorgeleverde bereiding therapeutisch zinvol is voor patiënten. Hiertoe is een risicoanalyse en –afweging op farmacotherapeutisch vlak uitgevoerd, waarin de werkzaamheid en veiligheid van de doorgeleverde bereiding voor het beoogde therapeutisch doel in de beoogde patiëntpopulatie wordt afgewogen. Praktische handvatten met betrekking tot risicoanalyse en risicomangement kunnen ondermeer gevonden worden in de Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations, GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System en de ICH richtlijn Q9 Quality risk management. De farmacotherapeutische rationale is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke literatuur.

De bereidende apotheek legt de onderbouwing op een gestructureerde wijze vast, waarbij wordt afgesloten met een heldere conclusie. Uit deze conclusie komt naar voren bij welk(e) therapeutisch(e) doel(en) in welke patiëntpopulatie(s) de doorgeleverde bereiding meerwaarde heeft (indicatie(s)).

Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling

De volgende informatie ten aanzien van farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling dient minimaal te worden vastgelegd:

- Een risicoanalyse op chemisch-farmaceutisch vlak. Hieruit volgen de kritische productkenmerken en de kritische processtappen.
- Een beschrijving van de controlestrategie om de geïdentificeerde risico's te beheersen.

De risicoanalyse en controlestrategie onderbouwen dat de doorgeleverde bereiding deugdelijk gemaakt kan worden (zie hiervoor tevens Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations, GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System en de ICH richtlijn Q9 Quality risk management). Bovendien ondersteunt de uitkomst de gemaakte keuzes betreffende de samenstelling, het productieproces, de specificaties, de verpakking en de houdbaarheid.

De onderbouwing van de ontwerp kwaliteit dient op een gestructureerde manier vastgelegd te worden met een heldere conclusie of de overgebleven risico's acceptabel zijn, ook in het licht van de verwachte waarde voor de patiënt.

Productie

De volgende informatie ten aanzien van productie dient minimaal te worden vastgelegd:

- Benodigde materialen per batchgrootte van de doorgeleverde bereiding.
- Een beschrijving van het productieproces inclusief de wijze van controle van kritische stappen (in-proces controles) en gestelde eisen.
- Procesvalidatiegegevens van drie opeenvolgende batches van de doorgeleverde bereiding op volledige schaal (zie voor nadere eisen met betrekking tot validatie GMP Chapter 5 Production, GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).
- Afhankelijk van de uitkomst van de risicoanalyse op chemisch-farmaceutisch vlak en de ervaring van de apotheek, kan onderbouwd worden dat de batches van de bereiding worden doorgeleverd voordat procesvalidatiegegevens van drie batches op volledige schaal beschikbaar zijn (concurrent validatie).

Controle startmaterialen

In het kader van de circulaire verstaat de inspectie onder startmaterialen het volgende: werkzaam bestanddeel, in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, hulpstoffen en materialen die tijdens het productieproces worden toegevoegd aan de bereiding maar geen onderdeel vormen van de uiteindelijke samenstelling, zoals oplosmiddelen en gassen.

Het is niet toegestaan om een reeds doorgeleverde bereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen bereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd.

De volgende informatie ten aanzien van startmaterialen dient minimaal te worden vastgelegd:

- De fabrikanten en leveranciers (inclusief tussenhandelaren en verpakkers) van de startmaterialen (supply chain traceability). Indien het startmateriaal een in Nederland geregistreerd geneesmiddel betreft, wordt ook de handelsvergunninghouder vastgelegd.
- Onderbouwde specificaties voor elk van de gebruikte startmaterialen (zie ook Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations). Indien bereid wordt uit in Nederland geregistreerde geneesmiddelen worden ook hiervoor specificaties vastgelegd onder andere met betrekking tot resterende houdbaarheid.
- Een beschrijving van de gebruikte analysemethoden en de validatie van deze methodes (GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).

Controle doorgeleverde bereiding

De volgende informatie dient ten aanzien van de controle van de doorgeleverde bereiding minimaal te worden vastgelegd:

- Onderbouwde specificaties voor de doorgeleverde bereiding. In lijn met de Ph.Eur monografie 2619 Pharmaceutical preparations worden de volgende parameters opgenomen in de productspecificatie: uiterlijk, identiteit van werkzaam bestanddeel, onzuiverheden, gehalte en in het geval van 'single-dose units' uniformiteit.
- Een beschrijving van de monsternamen en de gebruikte analysemethoden en de validatie van deze methodes (GMP Chapter 6 Quality Control en GMP Annex 15 Qualification and Validation).
- Analysecertificaten van representatieve batches.

Verpakking

De volgende informatie ten aanzien van de verpakking dient minimaal te worden vastgelegd:

- De fabrikant en leverancier (inclusief sterilisatielocatie) van de gebruikte verpakkingsmaterialen.
- Onderbouwde specificaties voor de gebruikte verpakkingsmaterialen (zie ook: Ph. Eur. Monografie 2619 Pharmaceutical preparations).

Stabiliteit

De volgende informatie ten aanzien van de stabiliteit dient minimaal te worden vastgelegd:

- De bewaartermijn en –condities van het ongeopende product en indien van toepassing de bewaartermijn en –condities na openen.
- Stabiliteitsgegevens ter onderbouwing van de toegekende bewaartermijn(en) en –condities (na openen) van drie batches van de doorgeleverde bereiding (zie ook: Ph.Eur. monografie 2619 Pharmaceutical preparations en GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, GMP Chapter 6 Quality Control). Afhankelijk van de in de literatuur beschikbare stabiliteitsgegevens, die representatief zijn voor de doorgeleverde bereiding, kan de voorlopige houdbaarheid worden gebaseerd op literatuurgegevens en/of resultaten uit eigen stabiliteitsonderzoek. Deze voorlopige houdbaarheid wordt periodiek geëvalueerd aan de hand van resultaten uit het initiële stabiliteitsonderzoek conform ICH Richtlijnen Q1A – E Stability guidelines. Vervolgens wordt de houdbaarheid periodiek geëvalueerd volgens een stabiliteitsbewaking programma, zoals beschreven in de GMP.

Informatie voor zorgverlener en/of patiënt

Doorgeleverde bereidingen zijn geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is afgegeven door een competente autoriteit (CBG of EC). De betreffende geneesmiddelen zijn doorgaans niet onafhankelijk getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Alle betrokken partijen in de keten dienen zich bewust te zijn van deze ongeregistreeerde status en zich te realiseren dat zij een zwaardere verantwoordelijkheid dragen. De ongeregistreeerde status dient tevens te blijken uit de presentatie van het product (bijv. verpakking, bijsluiter en/of etiket). Daarnaast dient de naam van de bereidende apotheek te zijn vermeld op de verpakking.

De informatie, die noodzakelijk is voor het correct toepassen van de doorgeleverde bereiding door zorgverlener en/of de patiënt, moet door de bereidende apotheker vastgelegd zijn. Het gaat hierbij om onderwerpen zoals indicatie, gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc. Qua vorm kan worden aangesloten bij de vorm van reguliere bijsluiters en samenvattingen van productkenmerken.

De wettelijke regels rond reclame en gunstbetoon dienen daarbij gevolgd te worden (zie ook Annex Reclame en gunstbetoon).

Good Manufacturing Practices (GMP)

Het doel van GMP is dat het product van consistente kwaliteit is. De kwaliteit is bij geregistreerde geneesmiddelen vooraf gedefinieerd in de vorm van eisen in een registratiedossier. In het geval van een doorgeleverde bereiding zijn deze eisen vastgelegd in het hierboven beschreven productdossier.

De GMP staat beschreven in Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines; Het bestaat uit algemene richtsnoeren op het gebied van het kwaliteitssysteem, personeel, gebouw en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbestede activiteiten, klachten en recall en zelfinspectie. De algemene richtsnoeren worden aangevuld met annexen op specifieke onderdelen zoals bijvoorbeeld de productie van steriele geneesmiddelen, gecomputeriseerde systemen en kwalificatie en validatie. Het merendeel van de GMP richt zich op het voorkomen dat producten van onvoldoende kwaliteit de markt bereiken. Daarnaast beschrijft de GMP eisen aan correctiemechanismen als producten van onvoldoende kwaliteit toch de markt hebben bereikt.

Het is niet noodzakelijk een Qualified Person bij Farmatec of de inspectie aan te geven. Wel moet een voldoende gekwalificeerde apotheker worden aangewezen die belast is met de QP taken, zoals beschreven in de GMP.

Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 1f: Q&A document bij Circulaire 2016-01-IGZ



Q&A document

bij

**Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door
apothekers' 2016-01-IGZ**

Datum: 1 juli 2017
Versie: 1.0



Inhoudsopgave

- 1. Inleiding**
- 2. Algemeen**
- 3. Reikwijdte Circulaire**
- 4. Geregistreerd adequaat alternatief**
- 5. Notificatie op productniveau**
- 6. Productdossier en GMP**
- 7. Farmacovigilantie**
- 8. Reclame en Gunstbetoon**
- 9. Toezicht en Handhaving**



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

1. Inleiding

In de Circulaire *'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'* 2016-01-IGZ (hierna: de Circulaire) beschrijft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) aan welke voorwaarden dient te worden voldaan om een eigen bereiding door te mogen leveren aan een collega-apotheker.

Dit document vormt de Q&A behorende bij de definitieve versie van de Circulaire en de bijbehorende annexen. Deze Q&A is een 'levend document' en zal periodiek worden bijgewerkt. Indien uw vraag niet is opgenomen in dit document, kunt u contact opnemen met de inspectie via meldpunt@igz.nl



2. Algemeen

Wat is het doel van de Circulaire?

De Geneesmiddelenwet (artikel 18 en artikel 40 Geneesmiddelenwet) verbiedt het leveren van eigen bereidingen van apotheken aan apotheken (zogenaamde collegiale doorlevering). Met de Circulaire maakt de IGZ echter duidelijk dat zij (kort samengevat) niet handhavend zal optreden bij collegiale levering, indien:

- geen geregistreerd adequaat alternatief in Nederland (beschikbaar) is,
- de bereiding is genotificeerd bij G-Standaard,
- een productdossier wordt bijgehouden,
- bereiding plaatsvindt onder GMP omstandigheden,
- nadere eisen ten aanzien van farmacovigilantie worden nageleefd,
- en geen reclame wordt gemaakt.

Hiermee maakt de inspectie het voor apothekers mogelijk om kwalitatief hoogwaardige geneesmiddelenbereidingen te leveren aan collega's en op die manier invulling te geven aan een duidelijke patiëntenbehoefte.

Waarom treedt de inspectie niet handhavend op in bepaalde gevallen van collegiale doorlevering van eigen bereidingen?

In de afgelopen decennia hebben steeds meer (openbare) apothekers besloten hun bereidingsruimtes te sluiten. Tegelijkertijd signaleert de inspectie dat expertise, voorzieningen en apparatuur, nodig om adequaat te kunnen bereiden, ontbreken in veel apotheken. Echter, niet alle patiënten kunnen adequaat worden behandeld met geregistreerde geneesmiddelen. Vanuit patiëntenperspectief is het daarom van groot belang dat apothekers in staat blijven om te kunnen voorzien in een individuele farmacotherapeutische zorgvraag op maat. Om die reden treedt de inspectie – ondanks de vergunningenplicht van artikel 18 en artikel 40 Geneesmiddelenwet – niet handhavend op bij doorleveren van eigen bereidingen door apothekers, indien betrokken apothekers zich houden aan de gedragslijn, zoals geformuleerd in de Circulaire.

Waarom stelt de inspectie aanvullende eisen wanneer gekozen wordt voor een doorgeleverde bereiding in plaats van een magistrale bereiding?

Doorgeleverde bereidingen zijn doorgaans niet getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid door een onafhankelijke competente autoriteit. Dit geldt tevens voor magistrale bereidingen. Magistrale bereidingen vormen echter – in tegenstelling tot doorgeleverde bereidingen – een wettelijke uitzondering op het registratieprincipe, zoals verankerd in artikel 40 Geneesmiddelenwet. Bij magistrale bereiding gaat het bovendien altijd om bereiding op kleine schaal voor uitsluitend eigen patiënten. Productie op grote(re) schaal zorgt voor verschuiving van patiëntrisico's. Indien er onverhoopt iets mis gaat bij dergelijke productie op grotere schaal betekent dit dat grotere groepen



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

patiënten hiermee worden geconfronteerd. Daarom staat de inspectie doorleveren van eigen bereidingen uitsluitend toe, wanneer geregistreerde adequate alternatieven ontbreken en worden aanvullende eisen gesteld aan de productie en dossiervoering. Daarnaast gelden aanvullende voorwaarden ten aanzien van farmacovigilantie. Om voldoende marktinzicht te houden en voor iedereen transparant te maken wat er wordt doorgeleverd en door wie, stelt de inspectie daarbij tevens als voorwaarde dat de doorgeleverde bereiding door de bereidende apotheker wordt genotificeerd bij G-Standaard van Z-Index.

Is het noodzakelijk dat de bereidende apotheker en de niet-bereidende apotheker afspraken maken over de toedeling van verantwoordelijkheden (terhandstelling, medicatiebewaking, informatievoorziening aan de patiënt, etc.)?

Ja, het is van belang om dergelijke afspraken te maken en goed vast te leggen, bij voorkeur in een overeenkomst. Hiermee worden onnodige risico's voor de patiënt voorkomen. Voor alle betrokkenen moet binnen het wettelijk kader steeds duidelijk zijn wie waarvoor verantwoordelijk is. Het gaat hierbij met name om de volgende aspecten:

- Verantwoordelijkheden in het kader van de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO)
- Verantwoordelijkheden in het kader van de Geneesmiddelenwet (Gnw)
- Verantwoordelijkheden in het kader van de Wet Kwaliteit Klachten Geschillen Zorg (Wkkgz)

Heeft een bereidende apotheker die collegiaal doorlevert een groothandelsvergunning en/of een fabrikantenvergunning nodig?

Nee, dit is niet nodig voor een bereidende en doorleverende apotheek, wanneer de gedragslijn, zoals beschreven in de Circulaire wordt gevolgd.



3. Reikwijdte Circulaire

Op welke partijen is de Circulaire van toepassing?

De Circulaire is van toepassing op apotheken, die bereidingen afleveren aan andere apotheken en op apotheken, die bereidingen afnemen van bereidende en collegiaal leverende apotheken.

Moet een apotheker die uitsluitend bereidingen maakt voor zijn eigen patiënten voldoen aan de eisen van de Circulaire?

Nee, de Circulaire gaat uitsluitend over collegiaal doorleveren van eigen bereidingen (leveringen van apotheek naar apotheek). In dergelijke gevallen is sprake van afleveren (artikel 1 lid 1 onder ii Geneesmiddelenwet). In tegenstelling tot ter handstellen (artikel 1 lid 1 onder II Geneesmiddelenwet) is afleveren een vergunningsplichtige handeling (groothandelsactiviteit).

De Geneesmiddelenwet laat bereiding van geneesmiddelen in de apotheek uitsluitend toe op kleine schaal voor de patiënten van de eigen apotheek (artikel 40 lid 3 onder a Geneesmiddelenwet). Het betreft hier de apotheek, waar het recept wordt aangeboden en bereiding en feitelijke terhandstelling aan de patiënt in één en dezelfde apotheek plaatsvinden. Het gaat daarbij om de volgende bereidingen:

- Officinaal bereiden is bereiden op voorraad voor eigen patiënten overeenkomstig de aanwijzingen in de farmacopee.
- Magistraal bereiden is bereiden op kleine schaal voor een van tevoren geïdentificeerde patiënt en onmiddellijke terhandstelling op basis van een medisch recept.

Is het toegestaan eigen bereidingen via een groothandel te distribueren?

Onder de Circulaire mag een bereidende apotheek uitsluitend afleveren aan een andere apotheek. Het is dus niet toegestaan om een eigen bereiding af te leveren aan een groothandel, welke het vervolgens weer aflevert aan een andere apotheek. Apotheken mogen om logistieke redenen wel gebruikmaken van een groothandel als transporteur.

Is het onder de Circulaire toegestaan om doorgeleverde bereidingen te betrekken van een apotheek, die niet in Nederland is gevestigd of eigen bereidingen door te leveren aan een buitenlandse apotheek?

Nee, dit is niet toegestaan. Om onder de reikwijdte van de Circulaire te kunnen vallen dient zowel de bereidende als de niet bereidende apotheek onder het toezicht van de inspectie te vallen.



4. Geregistreerd adequaat alternatief

Mag een eigen bereiding worden doorgeleverd wanneer er een adequaat geneesmiddel in Nederland is geregistreerd, maar (tijdelijk) niet leverbaar is?

Ja, zolang een in Nederland geregistreerd geneesmiddel niet leverbaar is, is het toegestaan een eigen bereiding door te leveren aan een collega-apotheker, mits verdere geregistreerde adequate alternatieven ontbreken en aan de andere voorwaarden van de Circulaire is voldaan.

Mag een eigen bereiding worden doorgeleverd wanneer er een geregistreerd adequaat alternatief in Nederland is (en commercieel beschikbaar), maar vele malen duurder is?

Nee, dit is niet toegestaan. Eerdere uitspraken van het Europees Hof van Justitie staan het bieden van meer ruimte onder de Circulaire in de weg (o.a. HvJ EU 29 maart 2012, zaak C-185/10, JGR 2012/14 (Commissie/Polen))

In de annex staat beschreven dat van geval tot geval dient te worden beoordeeld in hoeverre sprake is van geregistreerd adequate alternatieven voor een individuele patiënt. Alleen bij afwezigheid van een geregistreerd adequaat alternatief is het ter hand stellen van een eigen bereiding van een collega apotheker toegestaan en de afwezigheid dient te blijken uit een aantekening in het patiëntendossier. Betekent dit dat er geen doorgeleverde bereidingen op voorraad mogen worden gehouden op een (ziekenhuis) afdeling?

Indien niet van geval tot geval door de afnemende apotheker wordt beoordeeld in hoeverre sprake is van geregistreerd adequate alternatieven, betekent dit dat patiënten mogelijk onnodig met een geneesmiddel worden behandeld dat niet door een onafhankelijke autoriteit is getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Om die reden verlangt de inspectie een individuele toetsing van de afnemende apotheek.

Om onnodige administratieve lastenverzwaring te voorkomen heeft de inspectie daarbij bewust niet gekozen voor een vormvereiste hoe getoetst dient te worden of geregistreerde adequate alternatieven op individueel patiëntniveau ontbreken of niet. Dit is aan de afnemende apotheek. Wel moet (op welke manier dan ook) uit het patiëntendossier blijken waarom geregistreerd adequaat alternatieven voor een betreffende patiënt ontbreken. Voor ziekenhuisapotheken geldt dat de inzet van een doorgeleverde bereiding bijvoorbeeld kan worden beschreven in een behandelprotocol of een vigerende richtlijn. Apothekers zijn doorgaans bij de totstandkoming daarvan betrokken geweest. Indien de uiteindelijke keuze van de arts afwijkt van een dergelijk behandelprotocol of richtlijn legt bijvoorbeeld de arts goed beargumenteerd in het patiëntendossier vast waarom een bepaalde keuze wordt gemaakt, zoals dit ook het geval is bij geregistreerde geneesmiddelen (comply or explain principe).

Uiteindelijk is het van belang dat tijdens een eventueel inspectiebezoek de afnemende apotheker duidelijk kan maken, waarom geen sprake is van geregistreerd adequate alternatieven voor een specifieke patiënt.



In de annex staat beschreven dat de onderbouwing primair gericht dient te zijn op patiëntveiligheid en niet gestoeld mag zijn op bijvoorbeeld het verkleinen van risico's voor de bereidende apotheker (zoals ARBO aspecten), gebruiksgemak voor de patiënt of zorgverlener, of (vermeend) bevorderen van de therapietrouw. Betekent dit dat deze factoren onder geen enkele voorwaarde onderdeel mogen uitmaken van de onderbouwing?

Nee, in de annex geeft de inspectie aan dat de onderbouwing niet **primair** gestoeld mag zijn op gebruiksgemak en/of therapietrouw. Dit betekent echter niet dat deze factoren onder geen enkele voorwaarde onderdeel mogen uitmaken van de onderbouwing. Indien de individuele situatie vraagt om maatwerk of andere oplossingen om therapieontrouw weg te nemen aantoonbaar niet tot het gewenste resultaat hebben geleid of per definitie niet kunnen leiden, kunnen dergelijke patiëntafhankelijke factoren leiden tot een medische noodzaak en daarmee een doorgeleverde bereiding rechtvaardigen. Dit dient dan wel expliciet te worden vastgelegd in het patiëntendossier en productdossier.



5. Notificatie op productniveau

Welke partij dient een doorgeleverde bereiding te notificeren?

De doorgeleverde bereiding dient te worden genotificeerd bij G-Standaard van Z-Index door de apotheker die de eigen bereiding doorlevert.

Welke doorgeleverde bereidingen dienen te worden genotificeerd?

In beginsel dienen alle doorgeleverde bereidingen te worden genotificeerd, tenzij gebruik kan worden gemaakt van de uitzondering op de notificatieverplichting, zoals beschreven in de Annex 'Notificatie op productniveau'.

Mag een doorgeleverde bereiding ook in een andere productgroep worden aangemeld dan Productgroep DB?

Nee, dit is niet toegestaan. De notificatieverplichting stelt de inspectie in staat meer marktinzicht te verkrijgen en voor alle veldpartijen transparant te maken welke bereidingen in Nederland worden doorgeleverd en door wie. Aanmelden in een andere productgroep zorgt voor minder transparantie en is daarom niet toegestaan.



6. Productdossier en GMP

Waarom is het niet toegestaan om een reeds doorgeleverde bereiding als startmateriaal te gebruiken voor een eigen bereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd?

Doorleveren van eigen bereidingen wordt door de inspectie toegestaan omdat anders niet meer in alle gevallen adequate invulling kan worden gegeven aan een duidelijke patiëntenbehoefte. Niet alle apotheken in Nederland zijn nog in staat magistraal te bereiden. De inspectie benadrukt daarbij dat doorleveren dient te worden beschouwd als uitzondering. Bij doorleveren op doorleveren van een eigen bereiding is niet langer sprake van een patiënten noodzaak.

Uiteraard is iedere bereider verantwoordelijk voor zijn eigen handelen, maar wanneer achteraf blijkt dat er iets mis is met een doorgeleverde bereiding en er zijn meerdere bereiders bij betrokken geweest, bestaat het risico dat niet meer te achterhalen is in welke stap de fout is begaan en dus ook niet duidelijk wie verantwoordelijk is voor het defect (traceability onvoldoende geborgd). Dit is anders dan bij geregistreerde geneesmiddelen, waarbij de eindverantwoordelijkheid altijd ligt bij de handelsvergunninghouder.

In hoeverre dienen eigen bereidingen die op kleine schaal gemaakt en doorgeleverd worden aan een collega-apotheker te voldoen aan de voorwaarden, zoals gesteld in de Circulaire, in het bijzonder de Annex Productdossier en GMP?

De Circulaire beschrijft het kader waaraan dient te worden voldaan wanneer apotheken onderling bereidingen aan elkaar wensen te leveren. Dit staat verder los van de schaalgrootte. Iedere eigen bereiding die wordt doorgeleverd aan een collega-apotheker dient derhalve te voldoen aan de Circulaire.

Naast het kader van de Circulaire blijft tevens de mogelijkheid tot zuiver magistrale bereiding bestaan. Indien een bereidende partij van mening is dat zij niet kan voldoen aan het Circulaire kader, zal het recept dus dienen te worden overgedragen, zodat er geen sprake meer is van doorleveren en de Circulaire niet langer van toepassing is (bereidende apotheek is dan tevens de ter hand stellende apotheek, waardoor sprake is van magistrale bereiding).

Dient voor iedere doorgeleverde bereiding nader onderzoek te worden uitgevoerd naar potentiële onzuiverheden?

Ja, specificatie van onzuiverheden is een kritische kwaliteitsparameter. Tijdens de ontwikkeling van de bereiding moet onderzocht worden welke onzuiverheden tijdens het bereidingproces en gedurende de houdbaarheid kunnen ontstaan (degradatieproducten). De gebruikte analysemethode(s) moet(en) in staat zijn deze degradatieproducten te detecteren en te kwantificeren tot op een niveau die in verhouding staat tot de acceptabele limieten. Of een degradatieproduct geïdentificeerd moet worden en of een individuele limiet moet worden opgenomen in specificatie is afhankelijk van de maximale dagelijkse dosis van het product en de gevonden concentraties aan degradatieproduct.



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Dient in alle gevallen te worden voldaan aan GMP om te mogen doorleveren onder de Circulaire?

Ja, in alle gevallen dienen bereidingen, die doorgeleverd worden, onder GMP omstandigheden te worden vervaardigd. Indien de bereidende apotheek een bereiding niet onder GMP condities kan maken, is het dus niet toegestaan de bereiding door te leveren aan een andere apotheek. Het is wel mogelijk om een bereiding magistraal/officinaal te bereiden. Hiertoe dient de bereidende apotheek tevens de ter handstellende apotheek te zijn.



7. Farmacovigilantie

Waar dienen bijwerkingen te worden gemeld?

Alle bijwerkingen dienen zo spoedig mogelijk aan het Bijwerkingencentrum Lareb te worden gemeld (via www.lareb.nl).



8. Reclame en Gunstbetoon

Aan welke eisen moet een bijsluiter voldoen?

In het geval van geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is verleend, gelden wettelijke normen voor de etikettering (art. 7 lid 2 Besluit Geneesmiddelenwet), maar wordt de patiënteninformatie niet door deze instanties vastgesteld. Bij apotheekbereidingen (zowel gestandaardiseerd als niet-gestandaardiseerd) geeft de apotheker zelf schriftelijke informatie over gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc. In de praktijk worden meestal ook voor apotheekbereidingen bijsluiters en Patiënten Informatie Folders (PIF) opgesteld. Indien bereiders in de PIFs aansluiten bij de zakelijke opbouw, formulering en opmaak van reguliere bijsluiters, is dat over het algemeen acceptabel.

Wat is een uiting van puur informatief karakter?

Of sprake is van reclame, zal van geval tot geval moeten worden beoordeeld. De geadresseerde, de inhoud, opmaak, presentatie en context waarin de uiting wordt gedaan, zijn factoren die van invloed zijn op de vraag of sprake is van reclame. Een uiting met een puur informatief karakter valt buiten het kader van de Gnw.

Niet tot reclame behoort:

- de bijsluiter bij of etikettering van een geneesmiddel;
- een brief of een e-mailbericht ter inwilliging van een verzoek om informatie over een geneesmiddel;
- concrete informatie en de bijbehorende documentatie, bijvoorbeeld over wijziging van de verpakking, waarschuwingen voor ongewenste bijwerkingen in het kader van de geneesmiddelenbewaking;
- verkoopcatalogi en prijslijsten, voor zover daarin geen gegevens over het geneesmiddel staan.

Als verkoopbevorderende elementen in of bij de informatie en documentatie zijn opgenomen, kan wel sprake zijn van reclame.

In geval van het in algemeen beschikbare informatie vermelden van de indicatie, waarvoor een apotheekbereiding is bestemd, zal een reclamedoeleinde kunnen worden aangenomen. Aan de andere kant moet het voor een voorschrijvend arts of afnemend apotheker controleerbaar zijn voor welke indicatie een bepaalde apotheekbereiding is bedoeld. Of uitingen gericht op voorschrijvend arts of afnemend apotheker aangemerkt worden als reclame is sterk afhankelijk van de inhoud en context en zal door de inspectie van geval tot geval beoordeeld worden.

Hoe kan ik een bereidende apotheek laten weten dat ze een bereiding kan doorleveren?

Het is de bereidende apotheker toegestaan antwoorden te geven op verzoeken om informatie over bereidingen die hij kan leveren. Op verzoek van een voorschrijvend arts of de afnemende apotheker kan de bereidende apotheker informeren over de indicatiestelling van een bereid



product. Deze informatie mag geen reclame bevatten.

Mag een bereidende apotheek ongevraagd prijslijsten versturen?

Prijslijsten of verkoopcatalogi vallen buiten het reclamebegrip wanneer deze geen verkoopbevorderende elementen bevatten. Zo kunnen het vermelden van de indicatie of een aanprijzende opmaak, presentatie en context waarin prijslijsten worden verstrekt ertoe leiden dat sprake is van reclame. Een verkoopcatalogus of een prijslijst mag ongevraagd worden toegestuurd aan personen voor wie de prijslijst relevant is, bijvoorbeeld aan apothekers.

Zijn loyaliteitsprogramma's toegestaan?

Bonussen en kortingen die het doel hebben een bepaald ongeregistreerd geneesmiddel aan te prijzen (bijvoorbeeld in de vorm van een prijsactie) zijn verboden. Dit moet worden onderscheiden van regulier prijsbeleid en kortingen voortkomend uit prijsonderhandelingen in het kader van de vergoeding van ongeregistreerde geneesmiddelen door de zorgverzekeraar.



9. Toezicht en handhaving

Hoe heeft de inspectie het toezicht op de Circulaire ingericht?

De inspectie houdt op verschillende manieren toezicht op de Circulaire. In de eerste plaats voert de inspectie GMP inspecties uit bij apotheken, die doorleveren. In de tweede plaats beoordeelt de inspectie productdossiers van doorgeleverde bereidingen. Dit gebeurt op basis van een risico-inschatting en naar aanleiding van ontvangen meldingen uit het veld.

Hoe beoordeelt de inspectie of een apotheker uitsluitend bereidt voor eigen patiënten?

De inspectie beoordeelt bij zogenaamde verificatiebezoeken in hoeverre een apotheker uitsluitend voor eigen patiënten bereid of niet. Er mag daarbij geen sprake zijn van (door)levering aan andere apotheken, (rechts)personen of instellingen die op hun beurt geneesmiddelen aan patiënten verstrekken. Eigen bereidingen dienen rechtstreeks aan de patiënt ter hand te worden gesteld door de bereidende apotheker of iemand die in diens opdracht werkt, bijvoorbeeld een apothekersassistent of een bezorger. Indien de levering feitelijk, bijvoorbeeld op grond van een overeenkomst, eerst geschiedt aan een derde (rechts)persoon of apotheek, is geen sprake van rechtstreekse verstrekking aan een patiënt.

Wat kan ik doen, wanneer ik van mening dat een partij zich niet houdt aan de voorwaarden, zoals gesteld in de Circulaire?

Indien u van mening bent dat een partij een bereiding doorlevert, terwijl men zich niet conformeert aan de circulaire-eisen, kunt u hiervan melding maken bij de inspectie door gebruik te maken van het meldformulier 'andere meldingen' op www.igz.nl. De inspectie verzoekt u in alle gevallen eerst in contact te treden met de betreffende partij, alvorens tot melding over te gaan.

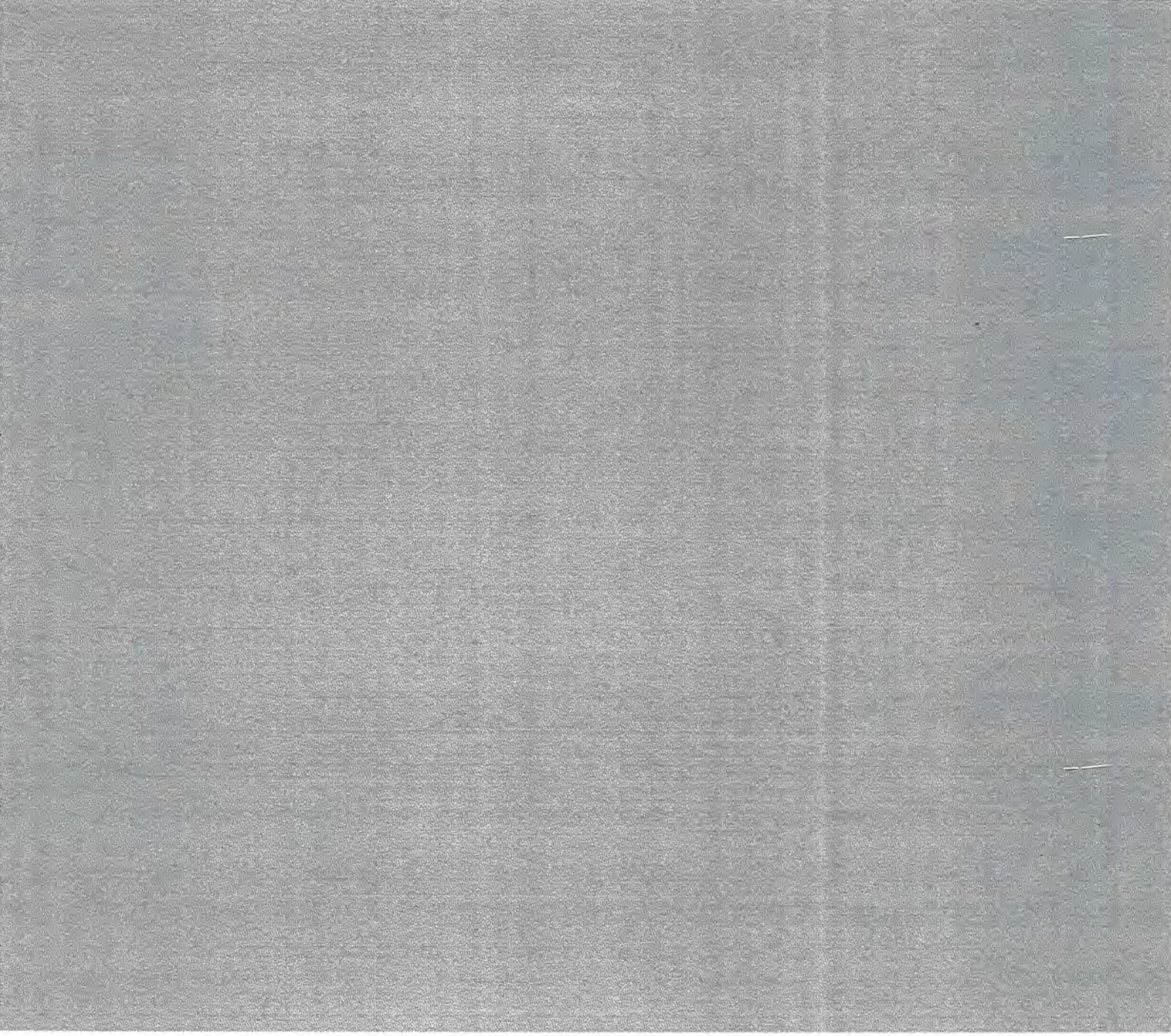
Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 2a: 20210655 KvK Bereidingsapotheek Oldenzaal B.V

Bedrijfsprofiel - Bereidingsapotheek Oldenzaal B.V. (08191746)

Kamer van Koophandel, 15 juni 2021 - 10:40

Reeds openbaar. Vindplaats: <https://www.kvk.nl/orderstraat/product-kiezen/?kvknummer=081917460000>

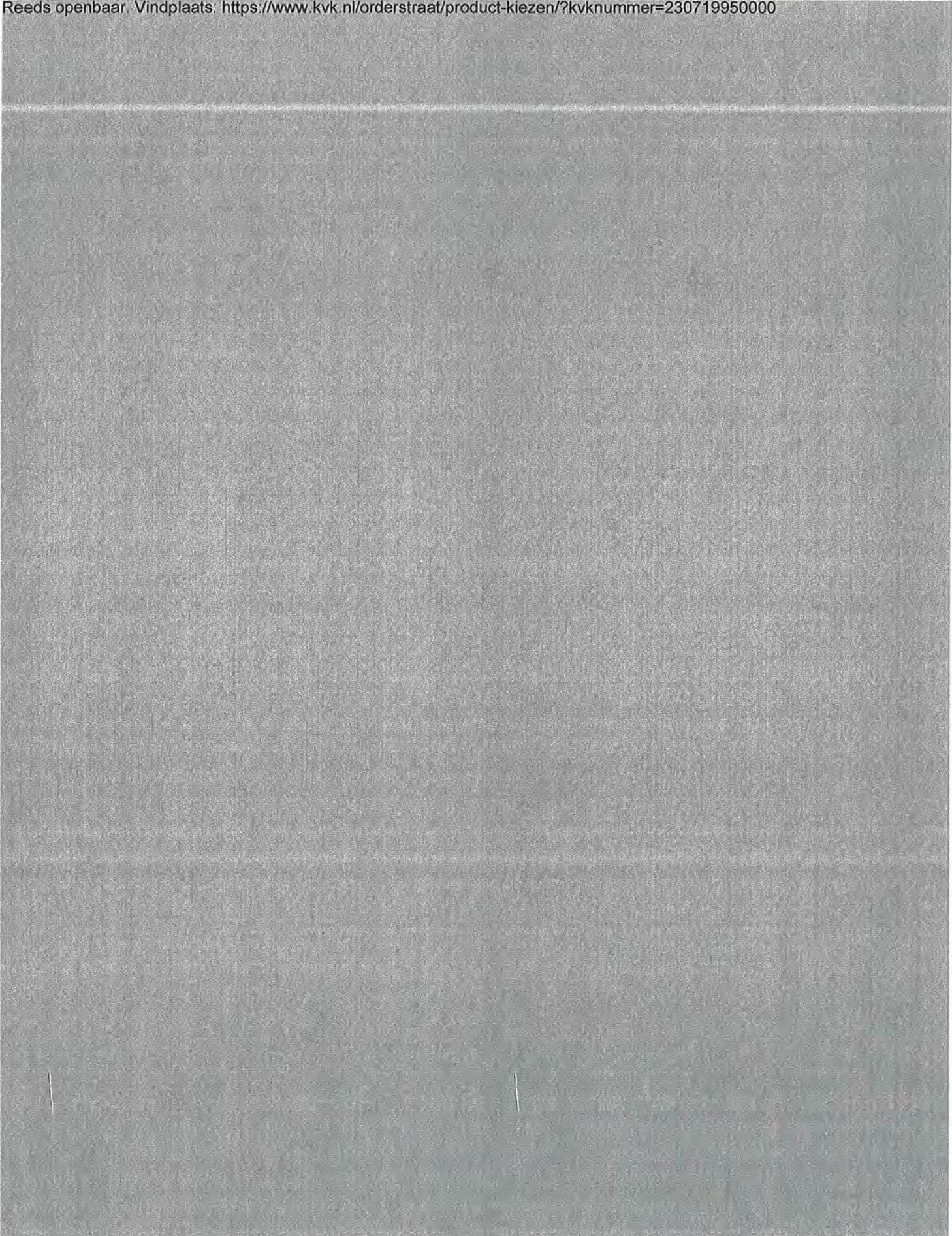


Buiten reikwijdte verzoek

Bijlage 2b: KvK TIOFARMA BEHEER B.V.

Bedrijfsprofiel - TIOFARMA BEHEER B.V. (23071995)

Reeds openbaar. Vindplaats: <https://www.kvk.nl/orderstraat/product-kiezen/?kvknummer=230719950000>



Buiten reikwijdte verzoek

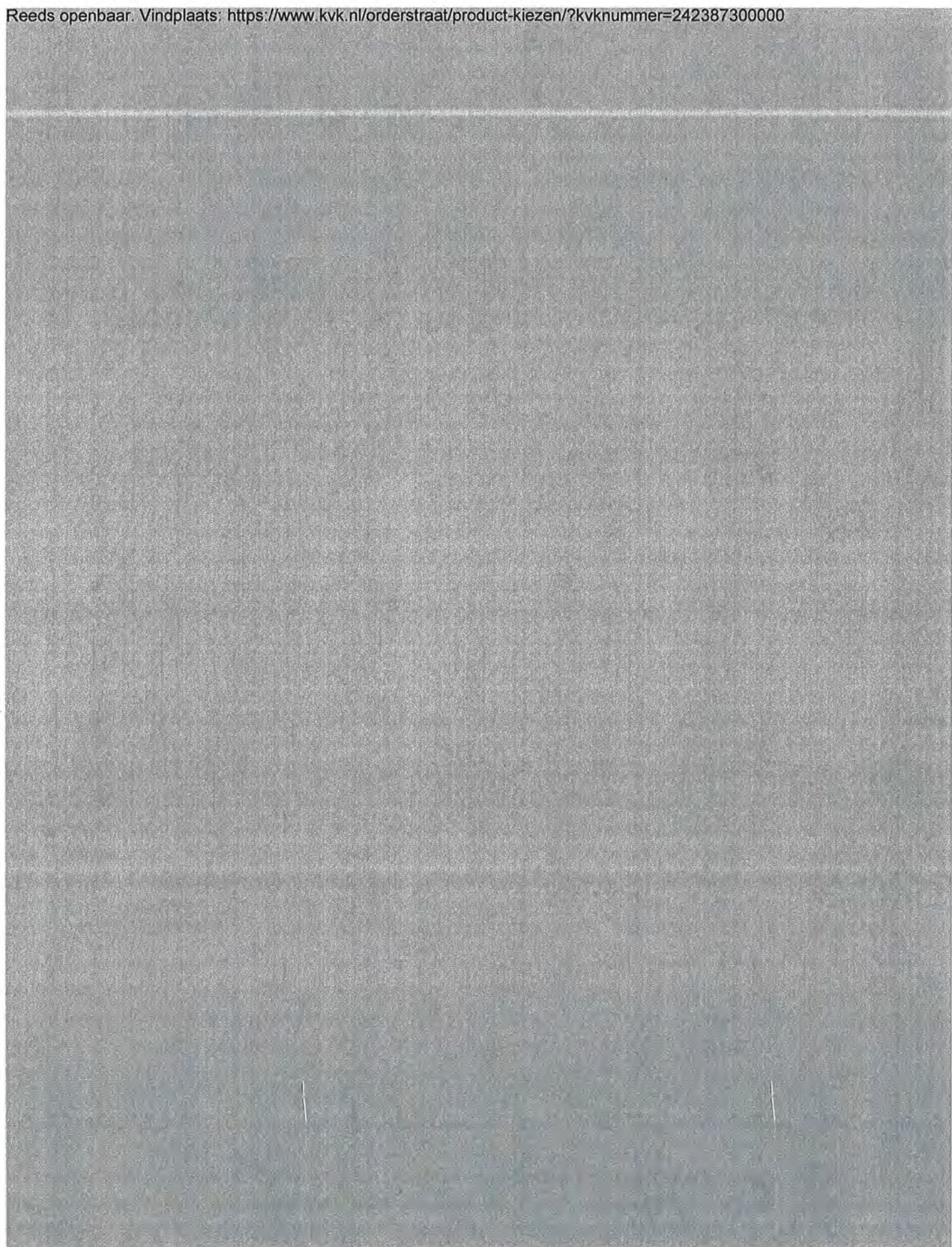
[REDACTED]

[REDACTED]

Bijlage 2c: KvK T.K.H. Holding B.V.

Bedrijfsprofiel - T.K.H. Holding B.V. (24238730)

Reeds openbaar. Vindplaats: <https://www.kvk.nl/orderstraat/product-kiezen/?kvknummer=242387300000>

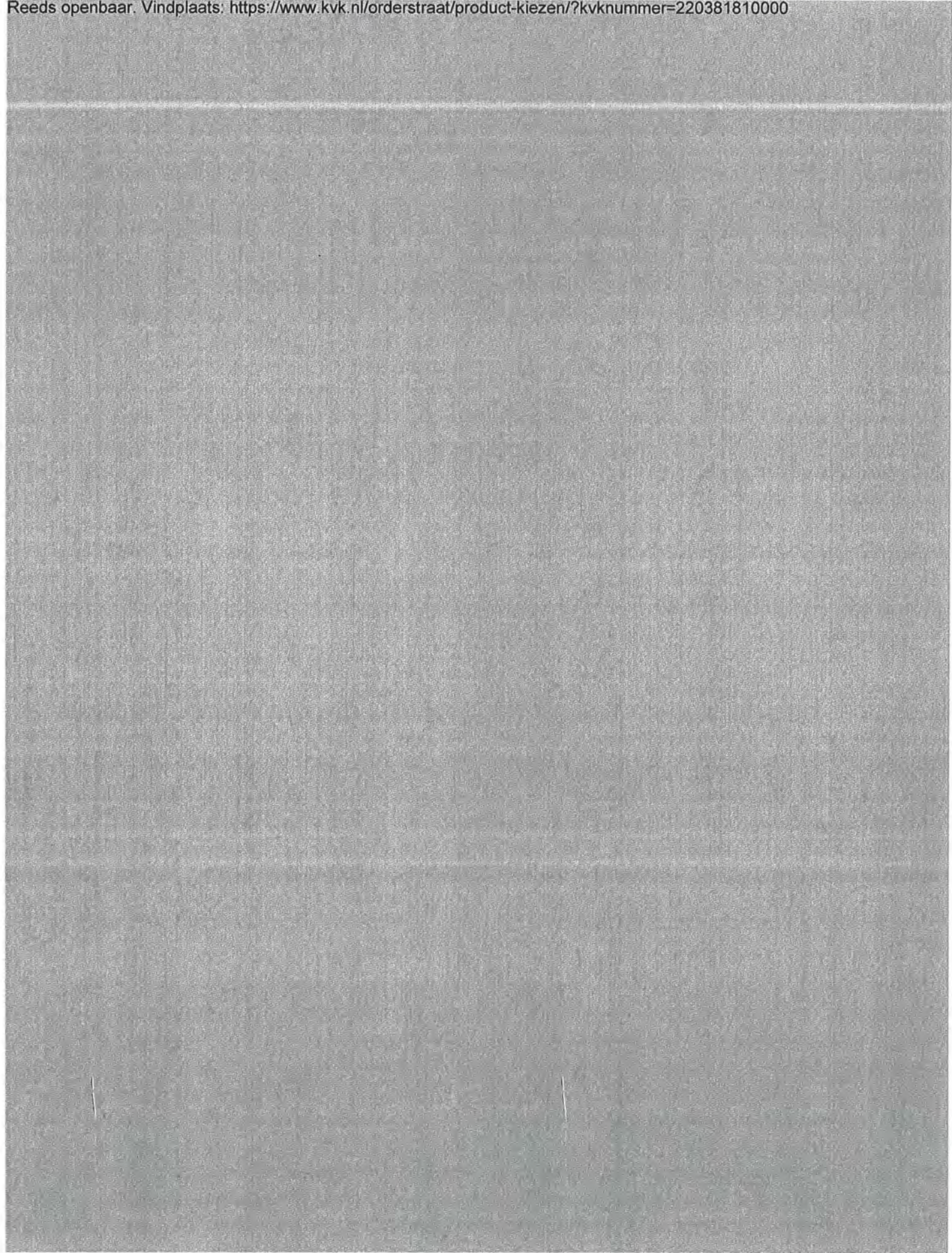


Buiten reikwijdte

Bijlage 2d: KvK Parkhoorn B.V.

Bedrijfsprofiel - Parkhoorn B.V. (22038181)

Reeds openbaar. Vindplaats: <https://www.kvk.nl/orderstraat/product-kiezen/?kvknummer=220381810000>



Buiten reikwijdte

Bijlage 3: 20170829 brief Apotheek de Collegiale Bereiding



> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Apotheek de Collegiale bereiding
t.a.v. 5.1.2.e
Hinmanweg 13
7575 BE Oldenzaal

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 50 00
F 088 120 50 01
www.igz.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
@lgz.nl

Datum 29 augustus 2017
Onderwerp collegiale doorlevering van dexamfetamine sulfaat bereidingen

Ons kenmerk:
IT2003786
2017-2042145 5.1.2.e

Geachte 5.1.2.e,

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: de inspectie) heeft een signaal ontvangen aangaande het vermeend collegiaal doorleveren van dexamfetamine sulfaat bereidingen.

Mede naar aanleiding van dit signaal heeft de inspectie besloten een onderzoek te starten.

Conform de gedragslijn, zoals beschreven in de Circulaire '*handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers*' 2016-01-IGZ (hierna: de Circulaire) heeft u volgens onze gegevens genotificeerd bij G-Standaard van Z-Index dat uw apotheek dexamfetamine sulfaat bereidingen doorlevert aan collega-apothekers (specifieke ZI-nummers: 15954544, 16211898 en 16211901).

Zoals tevens in de Circulaire vermeld, is collegiaal doorleveren uitsluitend toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn. In de bijbehorende annex '*Geregistreerd adequaat alternatief*' staat vervolgens beschreven dat doorgeleverde bereidingen alleen kunnen worden gerechtvaardigd door speciale behoeften van medische aard. Naar analogie met Europese jurisprudentie zijn overwegingen van financiële aard niet geoorloofd.¹

Afwijkende sterkte of concentratie

Indien er binnen Nederland een geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm en dezelfde sterkte, is er in beginsel onder de Circulaire geen ruimte voor een doorgeleverde bereiding. Hetzelfde geldt wanneer er een in Nederland geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar is met een sterkte of concentratie, waarmee de vereiste dosering adequaat kan worden bereikt. Hiervan is sprake wanneer de vereiste dosering een adequaat veelvoud is van een geregistreerd geneesmiddel, maar bijvoorbeeld ook wanneer een lagere dosering gewenst is en de registratietekst van een geregistreerd geneesmiddel beschrijft dat de breukgleuf in de tablet bedoeld is om de tablet te verdelen in kleinere doses. Indien dit echter niet het geval is, is geen sprake van een

¹ HvJ EU 29 maart 2012, zaak C-185/10, JGR 2012/14 (Commissie/Polen)

geregistreerd adequaat alternatief en is doorleveren van een eigen bereiding dus toegestaan, mits aan de overige voorwaarden, zoals gesteld in de circulaire, wordt voldaan. Zo dient de doorgeleverde bereiding farmacotherapeutisch rationeel te zijn en dient de onderbouwing van de farmacotherapeutische rationale te zijn beschreven in het bijbehorende productdossier.

Ons kenmerk:
IT2003786
2017-2042145 5.1.2.e Datum
29 augustus 2017

In het kader van het onderzoek verzoekt de inspectie u de volgende informatie te overleggen:

- Bevestiging dat u dexamfetamine sulfaat bereidingen doorlevert en wanneer u hiermee bent aangevangen (indien van toepassing per aangemelde doorgeleverde bereiding)
- Logistieke gegevens (indien van toepassing per aangemelde doorgeleverde bereiding) ten aanzien van omvang en aantal afnemers over het afgelopen jaar (vanaf 1 september 2016 tot heden)
- Productdossier(s) van dexamfetamine sulfaat bereidingen (indien van toepassing per aangemelde doorgeleverde bereiding), zoals door u genotificeerd.

In het productdossier dient in ieder geval te zijn beschreven waarom het in Nederland geregistreerde geneesmiddel Amfexa 5mg tabletten (RVG 110336) niet als geregistreerd adequaat alternatief kan worden beschouwd.

Ik zie de gevraagde informatie graag op korte termijn, maar uiterlijk binnen twee weken na dattekening tegemoet.

5.1.2.e

Hoogachtend,

5.1.2.e

Buiten reikwijdte

Bijlage 4: 20170912 Brief DCB met documentatie

Inspectie voor de gezondheidszorg
t.a.v. de weledelgestrenge heer
5.1.2.e
Postbus 2518
6401 DA HEERLEN

Per email: 5.1.2.e@igz.nl

Oldenzaal, 12 september 2017

Ons kenmerk: Dexamfetaminesulf tab 2017-001
Uw kenmerk: 2017-2042145 5.1.2.e
Betreft: Collegiale doorlevering van dexamfetamine sulfaat bereidingen

Geachte 5.1.2.e,

Met uw brief van 29 augustus 2017 hebt u ons laten weten dat de IGZ mede naar aanleiding van een signaal aangaande het vermeend collegiaal doorleveren van dexamfetamine sulfaat bereidingen heeft besloten een onderzoek te starten. In het kader van dat onderzoek heeft u ons om bepaalde informatie gevraagd.

Bij uw brief ontbreekt een kopie van het ontvangen signaal. Gezien de inhoud van uw brief ontvangen wij graag een afschrift van het (evt. geanonimiseerde) signaal.

Hierbij zenden wij u hierbij, conform de op Apotheek De Collegiale Bereiding (DCB) rustende verplichtingen in het kader van toezicht, de door u gevorderde gegevens en documenten.

DCB levert de volgende dexamfetamine sulfaat preparaten door:

Preparaat	Sinds
Dexamfetamine 5.1.1.c tablet	5 augustus 2011
Dexamfetamine 5.1.1.c tablet	29 maart 2016
Dexamfetamine tablet GDS	29 maart 2016

De logistieke gegevens voor de periode vanaf 1 september 2016 tot 29 augustus 2017 zijn als volgt:

Product (ZI-nr.)	Aantal verpakkingen	Aantal afnemers
5.1.1.c	5.1.1.c	
5.1.1.c, ZI-nummer 15654544		
5.1.1.c		
5.1.2.e, ZI-nummer 16211898		
5.1.1.c		
5.1.1.c, ZI-nummer 16211901		

Conform de Annex 'Geregistreerd adequaat alternatief' ("Annex") bij de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' (nummer: 2016-01-IGZ) ("Circulaire") hebben wij in het productdossier vastgelegd waarom Amfexa 5 mg tabletten niet als geregistreerd adequaat alternatief kan worden beschouwd. Het relevante onderdeel uit het productdossier ("Beoordeling Vervangbaarheid en Rationaliteit") treft u hierbij als bijlage aan.

Op grond van de Multidisciplinaire Richtlijn ADHD is methylfenidaat het middel van eerste keus bij ADHD. Bij non-respons op methylfenidaat kan dexamfetamine als tweede keus beschouwd worden.

De dosering van 2,5 mg dexamfetamine wordt in de Multidisciplinaire Richtlijn ADHD beschreven als startdosering en als wekelijkse verhoging. Deze dosering wordt eveneens aanbevolen in het Kinderformularium van het NKFK, indien dit de bereikte sterkte is bij dosering op basis van kg lichaamsgewicht.

5.1.1.c

Er is in Nederland geen geregistreerd geneesmiddel commercieel beschikbaar met een sterkte of concentratie, waarmee bij elke patiënt de vereiste dosering adequaat kan worden bereikt. Het geregistreerde geneesmiddel Amfexa (werkzame stof: dexamfetamine sulfaat) is uitsluitend als 5 mg tabletten beschikbaar. Het is niet mogelijk om met Amfexa een lagere dosering dan 5 mg (bijv. 2,5 mg) of een afwijkende dosering ten opzichte van een veelvoud van 5 mg te bereiken (bijv. 6 mg). In de Samenvatting van de productkenmerken ("SmPC") voor Amfexa wordt expliciet gewaarschuwd dat de breukstreep in de tablet alleen is bedoeld om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en *niet* is bedoeld om de tablet in gelijke doses te verdelen. De dosis van 2,5 mg, de dosis van 1 mg of een afwijkende dosis van een veelvoud van 5 mg kan dus niet met Amfexa worden bereikt.

Dit is overigens ook het standpunt van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ("VWS"). Naar het oordeel van de minister biedt de Circulaire voor de patiënten die aangewezen zijn op sterktes die met geregistreerde preparaten niet kunnen worden bereikt (bijv. 2,5 mg) ruimte, mits farmacotherapeutisch zinvol en goed onderbouwd door de doorleverende bereider. De minister baseert zich daarbij op het oordeel van de IGZ:

Bereidingsapothek Oldenzaal B.V.
P.O.Box 1571
3620 BB Oud-Beijerland
the Netherlands

tel 5.1.2.e
iban NL18RABO 0157 404 250
kvk 08191746
btw NL820 558 953 B01

*"De IGZ geeft wel aan dat voor de dexamfetamine met een andere sterkte dan 5 mg als doorgeleverd en groot bereid alternatief wel ruimte is, mits dat alternatief farmacotherapeutisch zinvol is en goed onderbouwd door de doorleverende bereider en de patiënt niet uitkomt met de geregistreerde sterktes."*¹

Wij menen dat wij aan die voorwaarde hebben voldaan. In het productdossier is onder verwijzing naar richtlijnen onderbouwd waarom de 1 mg en 2,5 mg tabletten farmacotherapeutisch zinvol zijn en waarom Amfexa 5 mg tabletten niet als geregistreerd adequaat alternatief kan worden beschouwd.

Tot slot merken wij zekerheidshalve op dat de gevorderde en verstrekte gegevens (deels) vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens en concurrentiegevoelige informatie betreffen en dus vertrouwelijk worden verstrekt. Wij gaan ervan uit dat u/IGZ/VWS, de toegestuurde gegevens ook vertrouwelijk zal behandelen en niet (integraal) zal verstrekken en/of publiceren, naar wij aannemen ook niet aan degene van wie het signaal afkomstig is of naar aanleiding van een Wob-verzoek.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Vanzelfsprekend zijn wij zo nodig bereid tot het geven van een nadere toelichting en beantwoording van vragen.

Met vriendelijke groet,
Namens Apotheek De Collegiale Bereiding

5.1.2.e



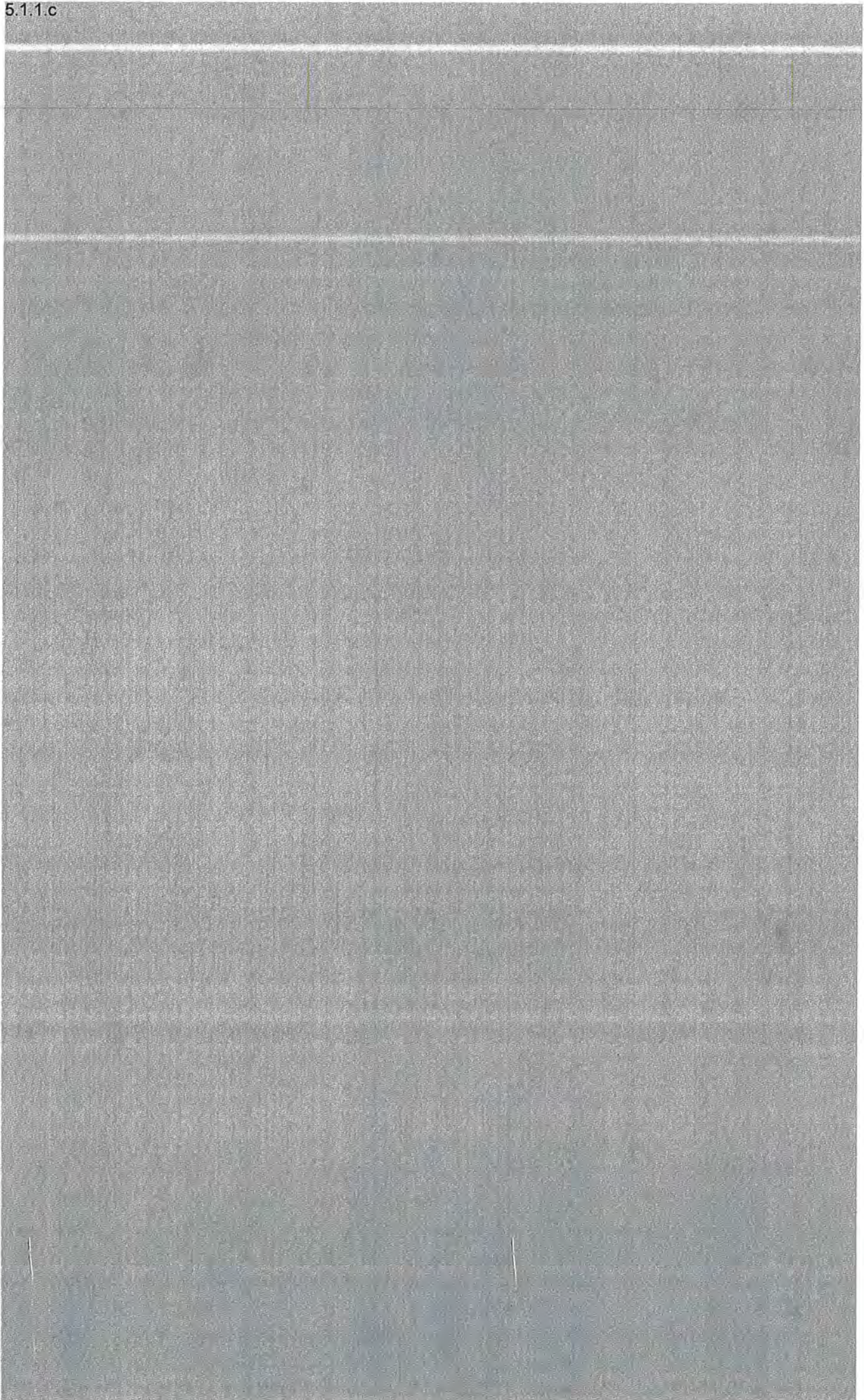
Bijlagen:

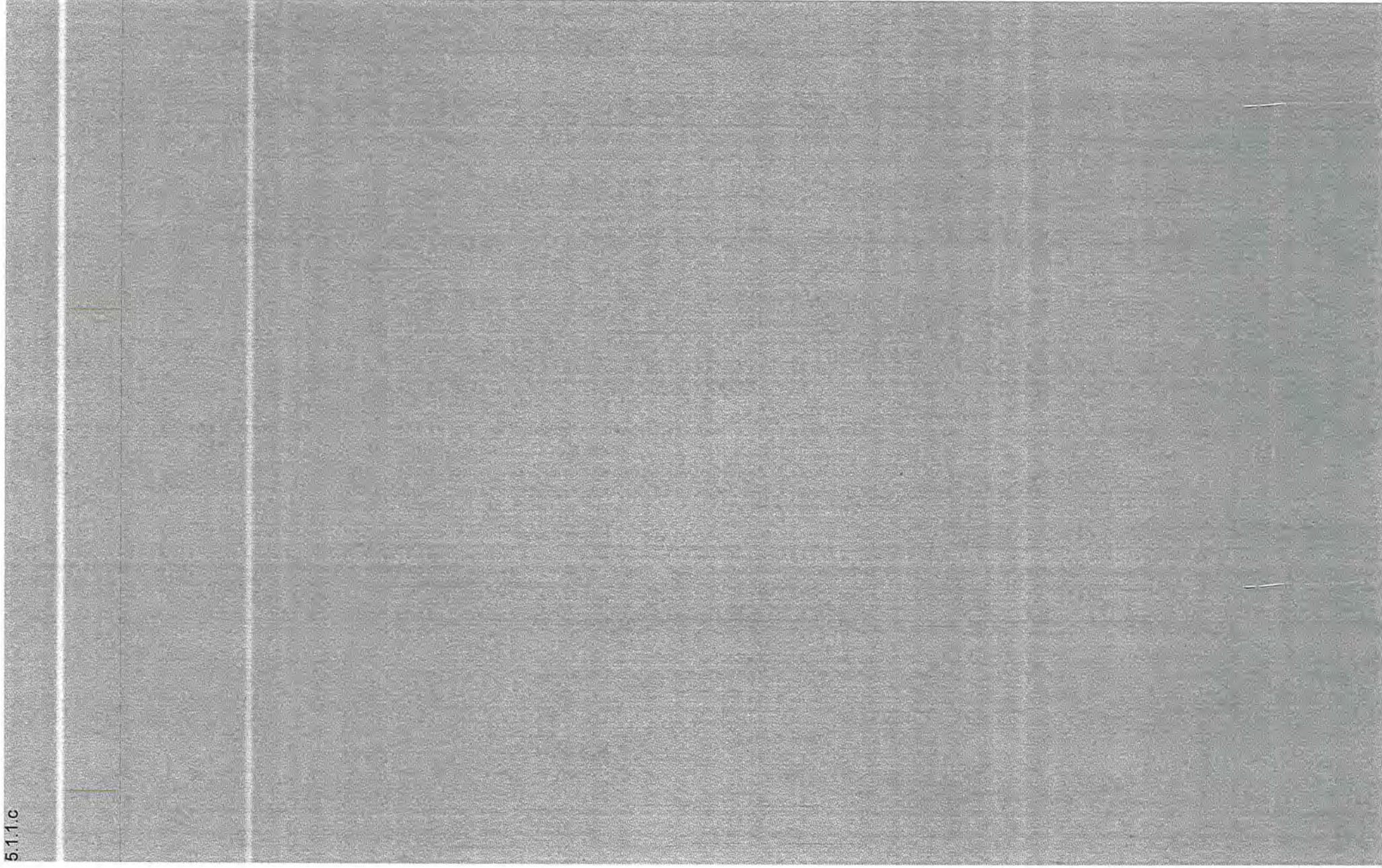
document 'Boordeling Vervangbaarheid en Rationaliteit van de Dexamfetamine sulfaat 1 mg tabletten'
document 'Boordeling Vervangbaarheid en Rationaliteit van de Dexamfetamine sulfaat 2,5 mg tabletten'

¹ Kamerstukken II 2015/16, 29477, 388, p. 2-3; zie ook Kamerstukken II 2015/16, 29477, 393, p. 7.

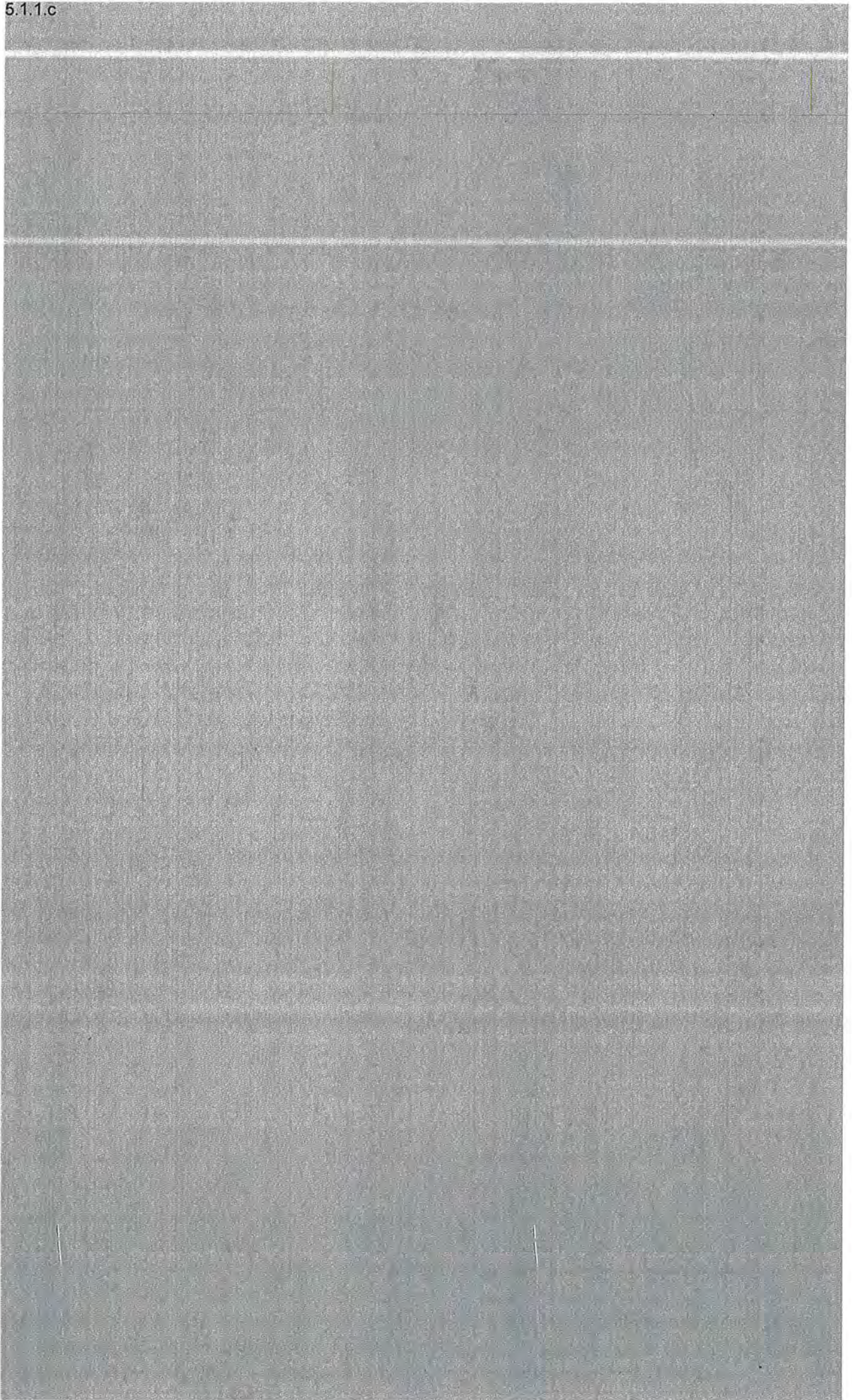
Buiten reikwijdte

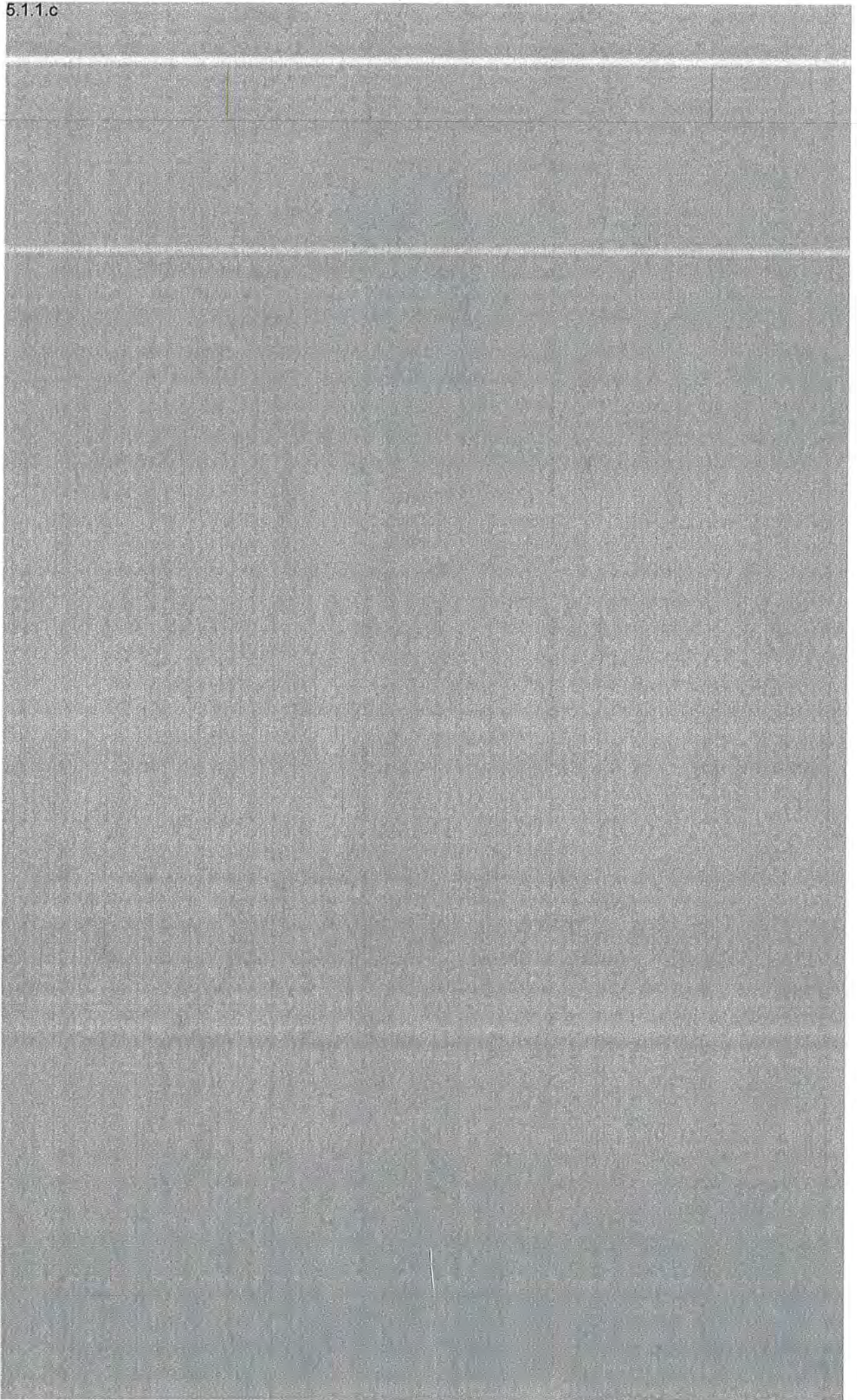
Bijlage 5: 20170912 Bijlage 1 bij brief DCB –productdossier vervangbaarheid rationaliteit dexamfetamine 1 mg











Autorisatie	Naam	Datum	Paraaf
Beoordelaar	5.1.2.e	15. 04. 2016	5.1.2.e
Gevestigd apotheker DMB		14. 04. 2016	
Gevestigd apotheker DCB		20. 04. 2016	

Bijlage I

c B G

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Home Geneesmiddeleninformatiebank Zoeken

Zoekresultaat

1 product gevonden dat voldoet aan uw zoekopdracht:

Werkzame stof: dexamfetamine*

Sorteer resultaten op:

Productnaam (oplopend) ▼

?{#}

Resultaten per pagina:

10 ▼

?{#}

Zoek

Registratienummer	Productnaam	ATC	Werkzame stof
▼ RVG 110336	Amfexa 5 mg tabletten [f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,1 10336]	N06BA02 - Dexamfetamine	DEXAMFETAMINESULFAAT

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG DMB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG DCB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 10MG DMB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG CEB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG GDS

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG PHL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 2MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT RETARD TABLET 2MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT RETARD TABLET 5MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT RETARD TABLET 10MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT RETARD TABLET 15MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 3MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG REGENB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 2,5MG DCB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 2,5MG DMB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT CAPSULE 5MG FNA MR

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 10MG DCB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 1MG DCB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 1MG GDS

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 1MG DMB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT CAPSULE 5MG CEB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT CAPSULE 2,5MG CEB

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 1MG VAL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 10MG VAL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 2,5MG VAL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 3MG VAL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 5MG VAL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT DRANK 1MG/ML PHL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET MVA 5MG MH

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 10MG PHL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET 1MG PHL

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAMETHAS-FETAM

DEXAMPHETAMINI-SULFAS

G-Standaard Handelsproducten > D > DEXAM-DIAAN

Doorlevering

AMFEXA TABLET 5MG

G-Standaard Handelsproducten > A > AMEDA-AMIKA

Bijlage III

Dexamfetamine

Stofnaam
Dexamfetamine
Merknaam
ATC Code
N06BA02

Label dosisadvies Kinderformularium

< 6 jaar: Off-label
≥ 6 jaar: On-label

Beschikbare toedieningsvormen/sterktes

Dexamfetaminesulfaat capsules 5 mg LNA

Eigenschappen

Rechtsdraaiende isomeer van het racemisch mengsel amfetamine. Stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel. Het is een indirect werkend sympathicomimeticum en lijkt in farmacologische eigenschappen op methylfenidaat. Het preparaat valt onder de bepalingen van de Opiumwet in zijn volle omvang.

Kinetische gegevens

Na enkelvoudige toediening van 5 mg bedraagt de C_{max} gemiddeld 11,5 ng/ml, met een t_{max} van ongeveer 1,5 uur. T_{1/2}: 10,2 uur

Algemene opmerkingen

Het voorschrijven van d-amfetamine geschiedt bij voorkeur door een arts met kennis en ervaring met ADHD.

Volgens het Kenniscentrum KJP is dexamfetamine het middel van tweede keuze bij een non-respons op methylfenidaat, vooral wanneer methylfenidaat wel goed werd verdragen. Als er relevante bijwerkingen of contra-indicaties waren op methylfenidaat, zal dexamfetamine meestal worden overgeslagen. Als methylfenidaat in sommige gevallen een averechts effect geeft, kan dexamfetamine toch een goed resultaat geven.

Methylfenidaat toont bij vergelijkend onderzoek iets vaker een gunstiger effect aan dan d-amfetamine. Bij d-amfetamine treden wat vaker bijwerkingen op (slaapproblematiek en negatieve emoties). Opmerkelijk is, dat een groot deel van de non-responders op het ene middel wel reageert op het andere middel (1;2). D-amfetamine heeft een iets langere halfwaardetijd dan methylfenidaat, zodat er waarschijnlijk minder aanleiding is tot aan/uit effecten. Polyfarmacie: bij een extreem ernstige ADHD en wegens co-morbide beelden zoals gedragsproblemen, tics of angst worden de stimulantia regelmatig gecombineerd met clonidine, antipsychotica en SSRI's. De stimulantia zijn breed toepasbaar bij kinderen, jeugdigen en volwassenen met ADHD. In de leeftijd van 3 tot 6 jaar oud toont onderzoek aan dat er gunstige effecten optreden, maar met meer wisselend effect en wat meer bijwerkingen. Wat betreft toepasbaarheid van stimulantia bij co-morbide beelden is terughoudendheid bij patiënten met een ernstige ASS en een verstandelijke handicap aan te bevelen. Bij deze patiënten is er een laag percentage responders en een hoge kans op bijwerkingen.

Doseringen

Indicatie: ADHD (met of zonder co-morbide beelden zoals agressie, angst, depressie en tics)

- Oraal
 - 3 jaar tot 18 jaar

[1] [2] [3] [5]

- Startdosering: 0,15 mg/kg/dag in 3 doses
- Onderhoudsdosering: De startdosering wekelijks verhogen met 5-10 mg/dag op geleide van

- klinisch beeld tot onderhoudsdosering 0,15 - 0,5 mg/kg/dag in 3 doses, max: 0,5mg/kg/dag
- Behandelduur:

Bij langdurige behandeling (> 12 mnd.) regelmatig ($\geq 1 \times /j$; bij voorkeur in de schoolvakantie) het nut van de behandeling evalueren door middel van proefperiodes zonder medicatie. De behandeling mag niet voor onbepaalde tijd zijn; deze wordt meestal tijdens of na de puberteit gestaakt.

- Advies inname/toediening:

Dexamfetamine niet te laat na de lunch geven om slaapproblemen te voorkomen. De tabletten geheel met wat vloeistof innemen. Bij slikproblemen de tablet delen; door breukstrepen is een verdeling in vier delen mogelijk.

Nierfunctiestoornissen bij kinderen > 3 maanden

Er zijn geen gegevens bekend over doseeraanpassing bij nierfunctiestoornissen.

- ZENUWSTELSE
- PSYCHOANALEPTICA

PSYCHOSTIMULANTIA, MIDDELEN VOOR ADHD EN NOOTROPICA

CENTRAALWERKENDE SYMPATHICOMIMETICA

Atomoxetine N06BA09
Strattera

Methylfenidaat (hydrochloride) N06BA04
Concerta®, Equasym XL®, Medikinet CR®, Ritalin®

XANTHINEDERIVATEN

Coffeine N06BC01
Peyona (=coffeinecitraat)

Bijwerkingen bij kinderen

Zeer vaak (> 10%): verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik. Slapeloosheid, nervositeit.

Vaak (1-10%): aritmie, hartkloppingen, tachycardie. Buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond. Veranderingen in bloeddruk (meestal stijging met 2-4 mmHg) en hartfrequentie (meestal stijging met 3-6 slagen/min). Artralgie. Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit. Abnormaal gedrag, agressie, opwinding, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid.

Zelden (0,01-0,1%): angina pectoris. Verminderde visuele accommodatie, visusstoornis, wazig zien, mydriasis. Vermoeidheid. Groeiachterstand bij langdurig gebruik. Uitslag, urticaria.

Zeer zelden (< 0,01%): anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura. Hartstilstand. Gilles-de-la-Tourettesyndroom. Abnormale leverfunctie, stijging van leverenzymwaarden, hepatisch coma. Spierkrampen. Convulsies, choreoathetotische bewegingen, intracraniale bloeding. Hallucinaties, psychose, tics, verergering van bestaande tics, suicide(gedrag), cerebrale vasculitis en/of occlusie. Exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, vaste geneesmiddeleruptie.

Verder zijn gemeld: cardiomyopathie, myocardinfarct. Ischemische colitis, diarree. Pijn op de borst, hyperpyrexie, vermoeidheid, plotselinge dood. Overgevoeligheidsreacties als angio-oedeem, anafylactische reacties. Acidose. Rabdomyolyse. Ataxie, duizeligheid, dysgeusie, concentratieproblemen, hyperreflexie, beroerte, tremor. Neuroleptisch maligne syndroom. Emotionele labiliteit, verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen paranoia, rusteloosheid. Nierbeschadiging. Impotentie. Zweten, alopecia. Cardiovasculaire collaps. Toxische hypermetabolische status

(gekenmerkt door: tijdelijke hyperactiviteit, hyperpyrexie, acidose en overlijden door cardiovasculaire collaps).

bijwerkingen centrumlareb

Meld bijwerkingen bij kinderen altijd bij Lareb

- Bij kinderen worden veel geneesmiddelen off-label gebruikt. Alle ervaringen zijn belangrijk om te melden om zo meer kennis te verzamelen en te delen
- Ook wanneer u niet zeker weet of de bijwerking echt door het geneesmiddel komt

Contraindicaties bij kinderen

Overgevoeligheid voor sympathicomimetische aminen. Glaucoom. Feochromocytoom. Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina pectoris, hemodynamische significante congenitale hartziekte, cardiomyopathie, potentieel levensbedreigende aritmieën, myocardinfarct en kanallopathie. Gevorderde arteriosclerose. Hyperthyroïdie, thyrotoxicose. Anorexia, psychotische symptomen, ernstige depressie, suïcidale neigingen, manie, ernstige en episodische (type 1) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis. Gilles-de-la-Tourettesyndroom of soortgelijke dystonieën. Cerebrovasculaire aandoeningen (aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis en beroerte). Porfyrie. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik.

Waarschuwingen en voorzorgen bij kinderen

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een gespecialiseerde arts op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten. Voor begin van de behandeling is aangewezen: een beoordeling van de cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartfrequentie, plotseling cardiaal/onverklaard overlijden of ventriculaire aritmie in de familiegeschiedenis; psychische stoornissen of symptomen (in de geschiedenis); registratie van lengte en gewicht op een groeikaart. Dexamfetamine kan bij psychotische patiënten de gedrags- en denkstoornissen verergeren. Tijdens behandeling de groei (lengte, gewicht, eetlust), de psychische gesteldheid (ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen) en de cardiovasculaire status (bloeddruk, pols) minimaal eens per zes maanden controleren en na elke dosisaanpassing. Wees bedacht op onder meer de volgende psychiatrische stoornissen: tics, agressief gedrag, agitatie, angst-depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie. Bij vermoeden van groeivertraging de behandeling onderbreken. Wees bedacht op kans op fraude, onjuist gebruik en misbruik en gebruik van dexamfetamine voor ontspanning.

Niet gebruiken bij cardiovasculaire aandoeningen, tenzij hierover cardiaal advies van de kinderarts is verkregen. Bij optreden van symptomen tijdens behandeling die wijzen op een cardiale ziekte direct specialistisch cardiologisch laten evalueren. Bij tekenen van cerebrale vasculitis (ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse, gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen) de behandeling direct staken. Stoppen kan verder aangewezen zijn bij ontstaan of verergering van psychische stoornissen, suïcidale neigingen, toename van epileptische aanvallen, leukopenie, trombocytopenie, anemie, aanwijzingen voor nier- of leverfunctiestoornissen. Bij optreden van ongewenste gedragsverandering aanpassing van de behandeling overwegen: dosisverandering of onderbreking van de behandeling. Chronisch misbruik kan leiden tot gewenning en afhankelijkheid met een verschillende mate van abnormaal gedrag. Voorzichtig bij emotioneel instabiele patiënten, bij een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor geneesmiddelen- of alcoholafhankelijkheid en bij onderliggende medische aandoeningen waarbij een stijging van bloeddruk of hartfrequentie gevaar op kan leveren. Staken of verlagen van amfetaminegebruik kan onttrekkingsymptomen (dysfore stemmings, vermoeidheid, levendige en onprettige dromen, slapeloosheid of overmatig slapen, meer eetlust, psychomotorische achteruitgang of agitatie, anhedonie en verlangen naar het geneesmiddel) veroorzaken. Na staken is zorgvuldig toezicht nodig. Het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen. Vele dagelijkse bezigheden (bv. autorijden) kunnen daarvan hinder ondervinden. Dit middel kan door pupilverwijding de oogdruk verhogen en een aanval van acuut glaucoom veroorzaken. De gevolgen voor veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn zijn onvolledig bekend. Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 6 jaar, bij volwassenen en bij ouderen, omdat bij deze leeftijdsgroep de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Waarschuwingen en voorzorgen

Interacties

Interacties amfetaminen algemeen:

Relevant: toediening met of kort na het gebruik van een niet-selectieve MAO-remmer kan leiden tot een hypertensieve crisis. De combinatie moet worden vermeden.

Combinatie met elvitegravir, lopinavir of ritonavir is gecontraïndiceerd.

Geen interactie: in de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor interactie met moclobemide, rasagiline en selegiline.

Niet beoordeeld: bepaalde geneesmiddelen (zoals acetazolamide en natriumwaterstofcarbonaat) kunnen, evenals een vegetarische voeding, de urine alkalisch maken en zodoende de uitscheiding van amfetamine en dexamfetamine vertragen.

Tricyclische antidepressiva kunnen het bloeddrukverhogende effect van amfetaminen versterken.

Amfetaminen kunnen de werking van antidopaminerg werkende antipsychotica verminderen.

Amfetaminen kunnen het effect van antihypertensiva verminderen.

Alcohol kan het effect van methylfenidaat op het centraal zenuwstelsel versterken.

Combinatie met gehalogeneerde anaesthetica verhoogt het risico op plotselinge bloeddrukverhoging tijdens de operatie. Een fabrikant van methylfenidaat ontraadt combinatie op de dag van de operatie.

Referenties

1. Efron D, et al, Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial, *Pediatrics*, 1997, 100(6), E6
2. Efron D, et al., Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial, *Pediatrics*, 1997, 100(4), 662-666
3. No author listed, National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment, *Pediatrics*, 2004, 113(4), 762-9
4. Informatorium Medicamentorum, (Interacties), Geraadpleegd 19 okt 2014
5. CBO, ADHD- Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen., www.cbo.nl, 2005
6. Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas (Eigenschappen, Contra-Indicaties, Bijwerkingen, Waarschuwingen en Voorzorgen), Geraadpleegd 19 okt 2014
7. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, SmPC Amfexa (RVG 110336) 06-05-2015, www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Wijzigingen

- 04 januari 2016 10:05: Update registratiestatus
- 04 januari 2016 10:09: Update contraïndicaties obv registratie
- 04 januari 2016 10:12: Update informatie obv registratie
- 04 januari 2016 10:13: Update bijwerkingen obv registratie

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amfexa 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat

Hulpstof met bekend effect:

Isomalt (E953) - 147,5 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte ronde, klavervormige tablet (breektablet) met een diameter van 8,4 mm met een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep op de onderzijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine. Dosistitratie dient gestart te worden met de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen startdosis is dagelijks 5 mg één- of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen / ADHD, dienen de tijdstippen waarop de doses Amfexa 5 mg worden toegediend, gekozen te worden voor het beste effect wanneer het het meest nodig is om school- en sociale gedragsproblemen te bestrijden. Normaal wordt de eerste verhoogde dosis 's ochtends gegeven. Amfexa 5 mg dient niet te laat na de lunch te worden gegeven om slaapproblemen te voorkomen.

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

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

Langetermijngebruik

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

Dosisverlaging en beëindiging

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

Bijzondere populaties:

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en effectiviteit van Amfexa 5 mg bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld. Amfexa 5 mg dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij volwassenen

Amfexa 5 mg is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen is niet vastgesteld.

Ouderen

Amfexa 5 mg dient niet bij ouderen te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet voor deze leeftijdsgroep vastgesteld.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toedieningOraal gebruik

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sympathomimetische amines
- Glaucoom
- Feochromocytoom;
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamisch significante congenitale hartaandoening, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathie (stoornissen door de disfunctie van ionenkanalen)
- Gevorderde arteriosclerose
- Gelijktijdig gebruik van monoamine oxidase remmers (MAOI) of binnen 14 dagen na MAOI-behandeling

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, manie, psychotische symptomen, ernstige en episodische (Type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Gilles de la Tourette syndroom of soortgelijke dystonieën.
- Cerebrovasculaire stoornissen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis of beroerte)
- Porfyrie
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of alcoholmisbruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruikVoorzorgen alvorens het geneesmiddel te hanteren of toe te dienen*Screening voor behandeling:*

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

Continue monitoring

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

- Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centielengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden;
- Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd;
- De novo-ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen, inclusief depressie en agressief gedrag, dient bij elke aanpassing van de dosis te worden nagegaan en vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek.

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

Langetermijngebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en effectiviteit van langetermijngebruik van dexamfetamine zijn niet systematisch onderzocht in gecontroleerde trials. Dexamfetamine-behandeling dient niet en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Dexamfetamine behandeling wordt normaal gesproken tijdens of na de puberteit beëindigd. Patiënten die langetermijn therapie krijgen (d.w.z. langer dan 12 maanden) dienen onder zorgvuldige constante controle te staan overeenkomstig de richtlijnen in rubriek 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust, en de ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van pre-

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

existente psychiatrische stoornissen. Psychiatrische stoornissen waar men bedacht op moet zijn worden hieronder beschreven en zijn onder meer (en niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie.

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

Cardiovasculaire status

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

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

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

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

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Cardiovasculaire voorvallen

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

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

Cerebrovasculaire aandoeningen

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

Cerebrale vasculitis blijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op dexamfetamine-gebruik. Patiënten met een hoger risico zijn lastig te identificeren. De eerste verschijnselen zijn vaak pas een eerste indicatie van een onderliggend klinisch probleem. Bij een vroegtijdige diagnose, op basis van een hoge verdenking, kan dexamfetamine vroeg in de behandeling direct worden gestaakt. De diagnose dient daarom bij elke patiënt te worden overwogen die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die wijzen op cerebrale ischemie gedurende dexamfetaminetherapie. Deze symptomen zijn onder meer ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse en gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen.

Behandeling met dexamfetamine is niet gecontraïndiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale paralyse.

Psychische stoornissen

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

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

Exacerbatie van pre-existente psychotische of manische symptomen

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

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

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

Een gepoolde analyse van diverse kortdurende, placebogecontroleerde studies toonde dat dergelijke symptomen zich in ongeveer 0,1% (4 op de 3482) van de patiënten voordoen die behandeld worden met dexamfetamine of amfetamine gedurende een aantal weken, terwijl deze symptomen bij geen van de patiënten in de placebogroep voorkwamen.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Indien manische of psychotische symptomen optreden, dient een mogelijk causaal verband met dexamfetamine te worden overwogen en kan staken van de behandeling noodzakelijk zijn.

Agressief of vijandig gedrag

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

Suïcidale gedachten

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

Tics

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

Angst, agitatie of spanning

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

Vormen van bipolaire stoornis

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

Groei

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

De effecten van dexamfetamine op de uiteindelijke lengte en uiteindelijk gewicht zijn onbekend en worden onderzocht.

Tijdens dexamfetaminebehandeling dient de groei te worden gecontroleerd. Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd; Bij patiënten die niet volgens de verwachting groeien en niet volgens de verwachtingen in gewicht toenemen is een onderbreking van de behandeling mogelijk noodzakelijk.

Als een afname van de eetlust tijdens de behandeling met dexamfetamine optreedt, mag het geneesmiddel alleen uiterst voorzichtig worden toegediend aan patiënten met anorexia nervosa.

Toevallen

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

Misbruik, onjuist gebruik en fraude

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

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

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

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

Onttrekking

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

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

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

Vermoeidheid

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

Drugsscreening

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

Renale of hepatische insufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

Hulpstof: isomalt

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verlagen

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verhogen

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

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verlaagd.

Dexamfetamine kan het sederend effect van antihistaminica tegenwerken.

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verhoogd.

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

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen. Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Amfexa 5 mg toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met vasopressoren (zie tevens onderdelen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Dexamfetamine kan het adrenerge effect van noradrenaline versterken.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Dexamfetamine kan het analgetische effect van meperidine versterken.

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

Middelen die de effecten van amfetamines verhogen

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

Disulfiram kan het metabolisme en de uitscheiding van dexamfetamine vertragen.

Middelen die de effecten van amfetamines verlagen

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

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

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

Gebruik met alcohol

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dexamfetamine bij zwangere vrouwen.

Kinderen van moeders die afhankelijk zijn van amfetamine toonden een verhoogd risico op premature geboorte en verlaagd geboortegewicht.

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

Resultaten van dierstudies tonen dat hoge doses dexamfetamine reproductiviteitstoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Amfexa 5 mg gedurende zwangerschap is niet

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

aanbevolen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van Amfexa 5 mg te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Borstvoeding

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

Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met/ af te zien van Amfexa 5 mg, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Hartaandoeningen

Vaak: Aritmie, palpitaties, tachycardie

Zelden: Angina pectoris

Zeer zelden: Hartstilstand

Niet bekend: Cardiomyopathie, myocardinfarct

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Zeer zelden: Syndroom van Tourette

Oogaandoeningen

Zelden: Problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Deze effecten treden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door inname van de medicijnen tijdens de maaltijd.

Niet bekend: Ischemische colitis, diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: abnormale leverfunctie van hepatische enzymstijgingen tot hepatisch coma

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid inclusief angioedeem en anafylaxe

Onderzoeken

Vaak: Veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijging)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen

Niet bekend: Acidose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Artralgie

Zelden: groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen

Zeer zelden: Spierkrampen

Niet bekend: Rhabdomyolyse

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit

Zelden: Vermoeidheid

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

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

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

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: afwijkend gedrag, agressie, opwindend, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid

Zeer zelden: hallucinaties, psychose / psychotische reacties, suïcidaal gedrag (incl. geslaagde suïcide), tics, verslechtering van reeds bestaande tics

Niet bekend: verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierbeschadiging

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Impotentie

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Huid en onderhuidaandoeningen

Zelden: uitslag, urticaria

Zeer zelden: Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, vaste geneesmiddeleruptie

Niet bekend: Zweten, alopecia

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Cerebrale vasculitis en/of occlusie

Niet bekend: Cardiovasculaire collaps

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering**Tekenen en symptomen**

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

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

Behandeling

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

Overmatige stimulatie of convulsies kunnen worden behandeld met benzodiazepines.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: N06BA02

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen**Absorptie**

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

Distributie

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

Biotransformatie

De biotransformatie van amfetamine vindt plaats in de lever en omvat voornamelijk hydroxylatie en conjugatie met glucuronzuur waardoor meer hydrofiele componenten ontstaan die gemakkelijker kunnen worden geëlimineerd. Kleinere hoeveelheden amfetamine worden geconverteerd naar norefedrine door oxidatie. Hydroxylatie produceert een actief metaboliet (O-hydroxynorefedrine) dat werkt als een namaak-neurotransmitter en verantwoordelijk kan zijn voor bepaalde effecten van het geneesmiddel, met name bij chronische gebruikers.

Eliminatie

Amfetamine wordt primair uitgescheiden in de urine; tubulaire reabsorptie is echter relatief hoog vanwege de lipofiele eigenschappen. De eliminatie van amfetamine is pH-afhankelijk, d.w.z. bij een laag pH kan ongeveer 80% van de amfetamine binnen 24 uur geëlimineerd worden in ongewijzigde

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

vorm; in alkalische urine wordt slechts 2–3% van de amfetamine geëlimineerd als vrij amfetamine.. De biobeschikbaarheid van de tabletten werd in 18 gezonde patiënten gemeten. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma is ongeveer 10,2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Isomalt (E953)
Crospovidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 20, 30, 50 of 100 tabletten in PVC/PE/PVdC transparante blisterverpakkingen door middel van hitte verzegeld op aluminiumfolie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

RVG 110336

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 6 mei 2015

Bijlage IV

Dexamfetamine

Toepassing (T.)

Geregistreerd:

ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten indien methylfenidaat geen of onvoldoende effect heeft.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Niet geregistreerd:

narcolepsie.

Dosering (D.)

ADHD:

oraal (sulfaat): kinderen vanaf 6 jaar aanvankelijk 5 mg 1-2 x per dag 's morgens en 's middags, indien nodig de dagdosering wekelijks verhogen met 5 mg tot een optimale respons, max. 20 mg per dag, zelden max. 40 mg; volgens het NKFK kinderen vanaf 3 jaar aanvankelijk 0.15 mg/kg lich.gewicht per dag in 3 doses, wekelijks verhogen met 5-10 mg per dag op geleide van het klinisch beeld tot onderhoudsdosering van max. 0.5 mg/kg lich.gewicht per dag in 3 doses.

Narcolepsie:

oraal (sulfaat): volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar aanvankelijk 10 mg per dag in verdeelde doses, vervolgens de dagdosering wekelijks verhogen met 10 mg tot een optimale respons, gewoonlijk 5-60 mg per dag in verdeelde doses; kinderen 6 tot 12 jaar aanvankelijk 5 mg per dag, vervolgens de dagdosering wekelijks verhogen met 5 mg tot een optimale respons.

Contra-indicaties (CI.)

Zie inleidende tekst Amfetaminen.

Verder gevorderde arteriosclerose en het syndroom van Gilles de la Tourette of soortgelijke dystonieën.

Interacties (I.)

Niet beoordeeld: clonidine kan de werkingsduur van dexamfetamine verlengen.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Zwangerschap, borstvoeding en kinderwens (Zw.)

Zwangerschaps categorie: B3 (Australië).

Ervaring met dexamfetamine tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding is beperkt.

Dexamfetamine gaat over in de moedermelk. Er is een grote spreiding in de relatieve kinddosis; soms is deze meer dan 10%. Gebruik tijdens het geven van borstvoeding wordt ontraden.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Bijwerkingen (Bw.)

Bij meer dan 10% van de patiënten: verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen, slapeloosheid en nervositeit.

Bij 1-10%: hartritmestoornissen, hartkloppingen, tachycardie, buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond, veranderingen van bloeddruk en hartfrequentie (meestal stijging), gewrichtspijn, vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit, afwijkend gedrag, agressie, opwindend, angst, depressie en prikkelbaarheid.

Zelden anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura, angina pectoris, hartstilstand, syndroom van Gilles de la Tourette, problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis, abnormale leverfunctie, stijging van leverenzymwaarden, hepatisch coma, groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen, spierkrampen, vermoeidheid, convulsies, chorea-achtige bewegingen, intracraniale bloedingen, maligne neurolepticasyndroom, hallucinaties, psychose, psychotische reacties, suïcidaal gedrag, (verergering van) tics, huiduitslag, urticaria, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleruptie en cerebrale vasculitis en/of occlusie.

Verder zijn gemeld verlenging van het QTc-interval, cardiomyopathie, myocardinfarct, ischemische colitis, diarree, pijn op de borst, hyperpyrexie, vermoeidheid, plotselinge dood, overgevoeligheidsreacties inclusief angio-oedeem en anafylaxe, acidose, rhabdomyolyse, ataxie, duizeligheid, dysgeusie, concentratieproblemen, hyperreflexie, beroerte, tremor, verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid, nierbeschadiging, impotentie, zweten, alopecia, cardiovasculaire collaps, toxische hypermetabolische status, gekenmerkt door tijdelijke hyperactiviteit, hyperpyrexie, acidose en overlijden door cardiovasculaire collaps.

Zie verder inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Verkeersdeelname (Vk.)

Dexamfetamine heeft in de therapeutische dosering een matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. De eerste 3 dagen wordt autorijden ontraden. Het CBR eist bij de diagnose ADHD en/of gebruik van ADHD-medicatie een keuring bij de eerste aanvraag van het rijbewijs.

Zie ook [Verkeersdeelname](#)

Toxicologie (Tx.)

Zie inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Kinetiek (K.)

Dexamfetamine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De C_{max} wordt na ong. 1.5 uur bereikt.

De plasma-eiwitbinding van het racemische mengsel amfetamine bedraagt 15-34%; waarschijnlijk zal dit voor dexamfetamine vergelijkbaar zijn. Het verdeelingsvolume bedraagt ong. 6 l/kg lich.gewicht.

Het wordt in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd. Metabolieten zijn hippuursuur, benzoëzuur, norefedrine, 4-hydroxy-norefedrine en benzylmethylketon.

De uitscheiding van onveranderd dexamfetamine en de eliminatiehalfwaardetijd hangen af van de pH van de urine. Bij pH lager dan 6.6 wordt 67-73% in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 7-14 uur. Bij pH hoger dan 6.7 wordt 17-43% in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 17-34 uur.

De werking houdt 4-24 uur aan.

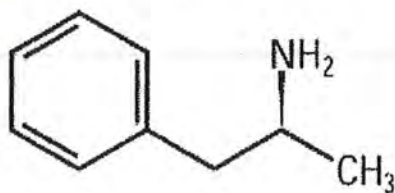
Bijzonderheden (B.)

Dexamfetamine is de rechtsdraaiende isomeer van het racemische mengsel amfetamine. Op gewichtsbasis heeft dexamfetamine een sterkere werking (ong. 2x zo groot) op het centraal zenuwstelsel en een zwakkere werking op het perifere zenuwstelsel dan het racemische mengsel amfetamine. Het heeft een iets minder sterke cardiovasculaire werking dan de linksdraaiende isomeer levamfetamine. Valt onder de Opiumwet.

Zie verder inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Sedert 1935 in de handel (internationaal).

Structuurformule



Chemische omschrijving (Ch.)

(S)-1-fenyl-2-propylamine

ATC/DDD

- N06BA02; 15 mg O

Producten / Synoniemen

* Amfexa (sulfaat) - Eurocept

* Dexamfetamine FNA (sulfaat)

Dexamfetaminum-INN

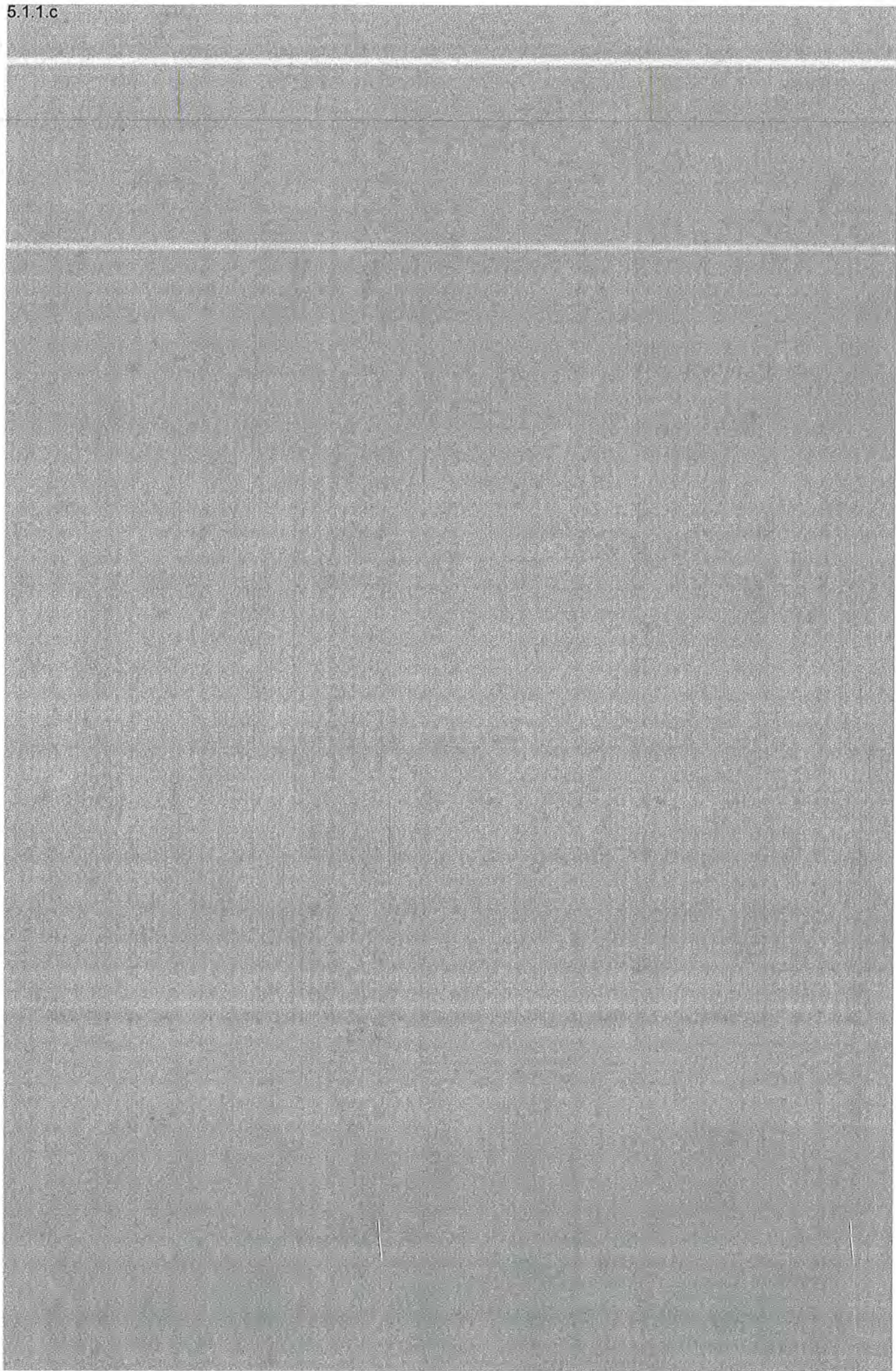
Dexamphetamini sulfas-Ned.Farm.

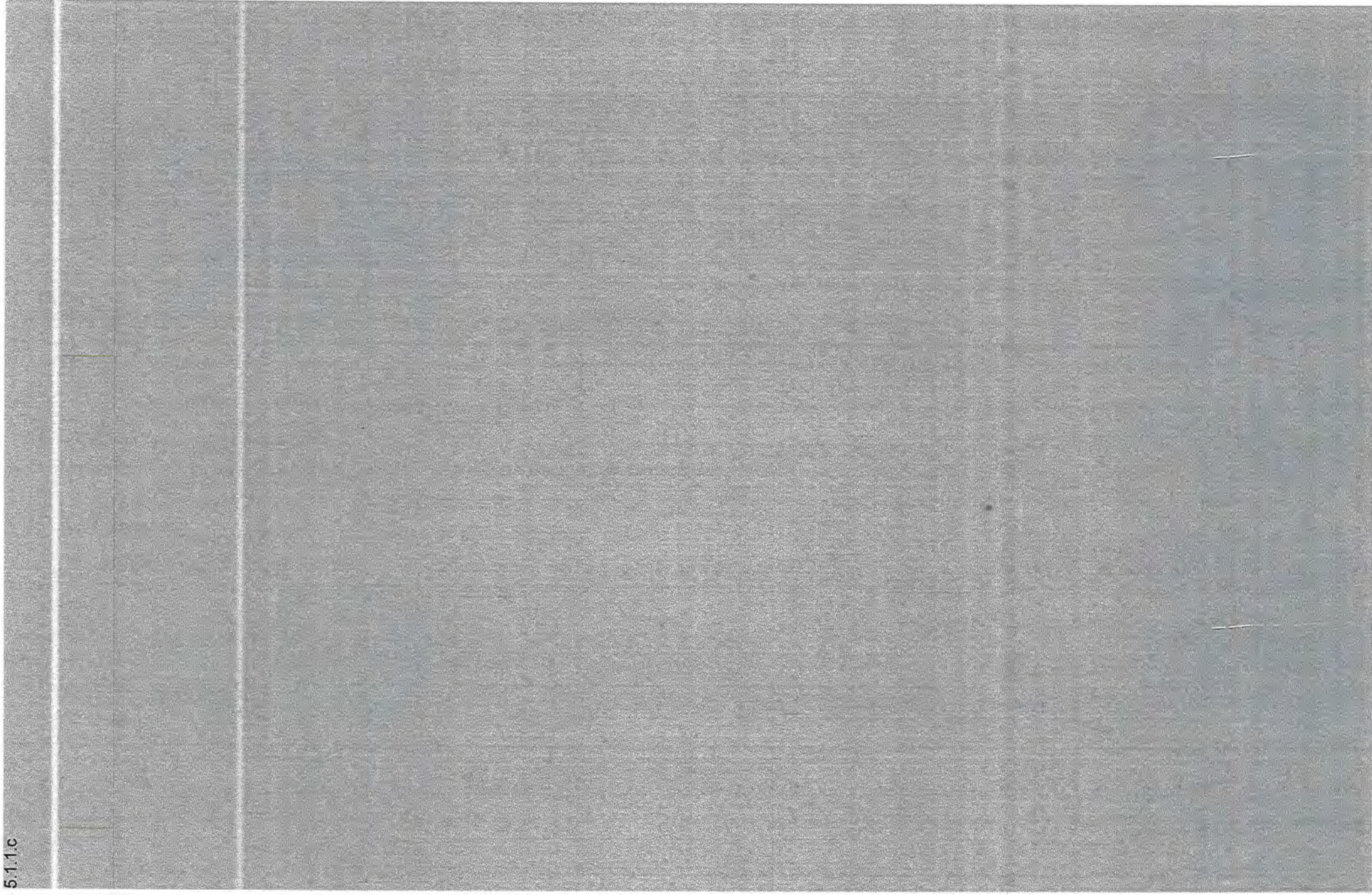
Dexedrine (sulfaat)

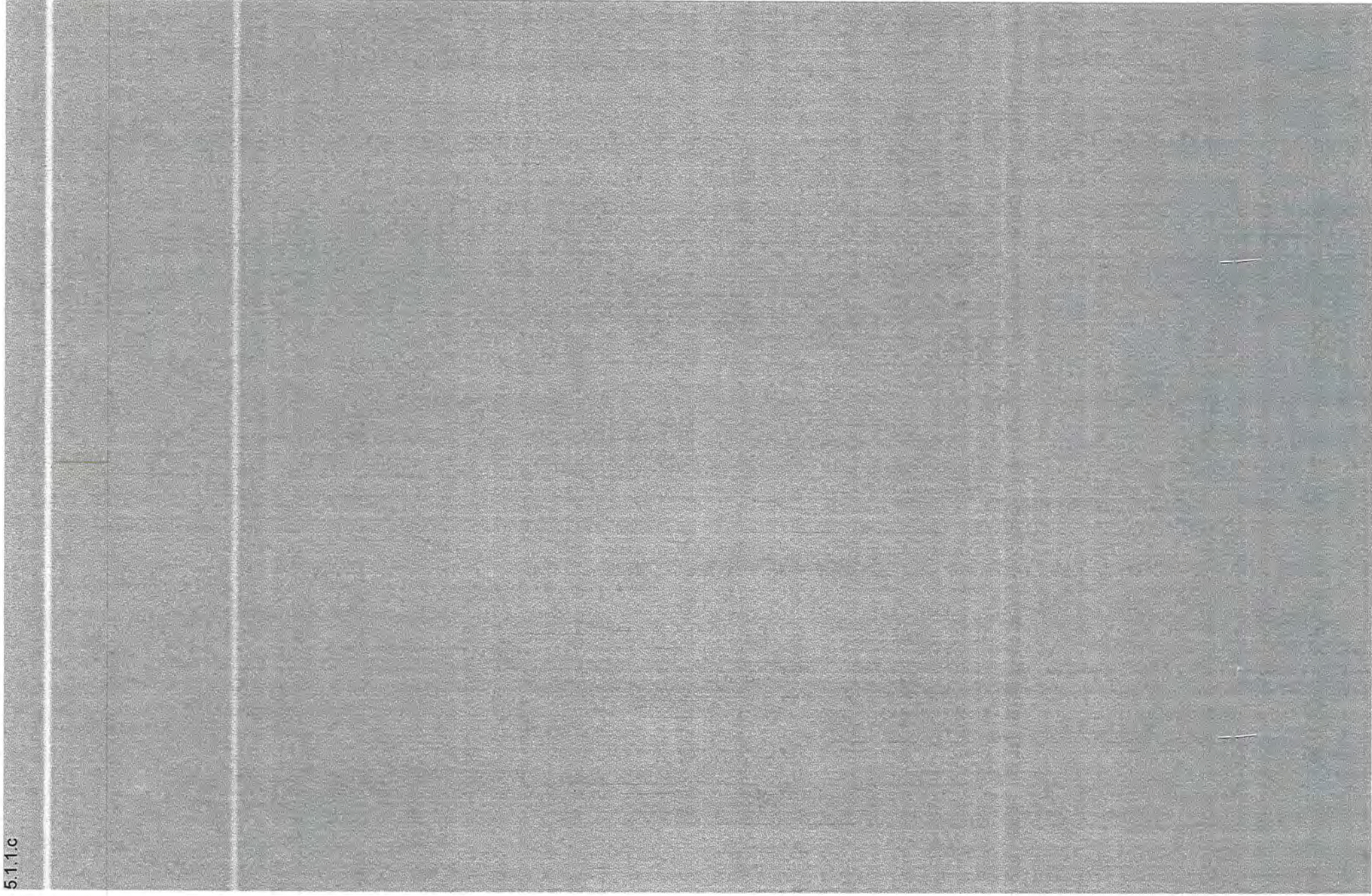
Dextroamphetamine-USAN

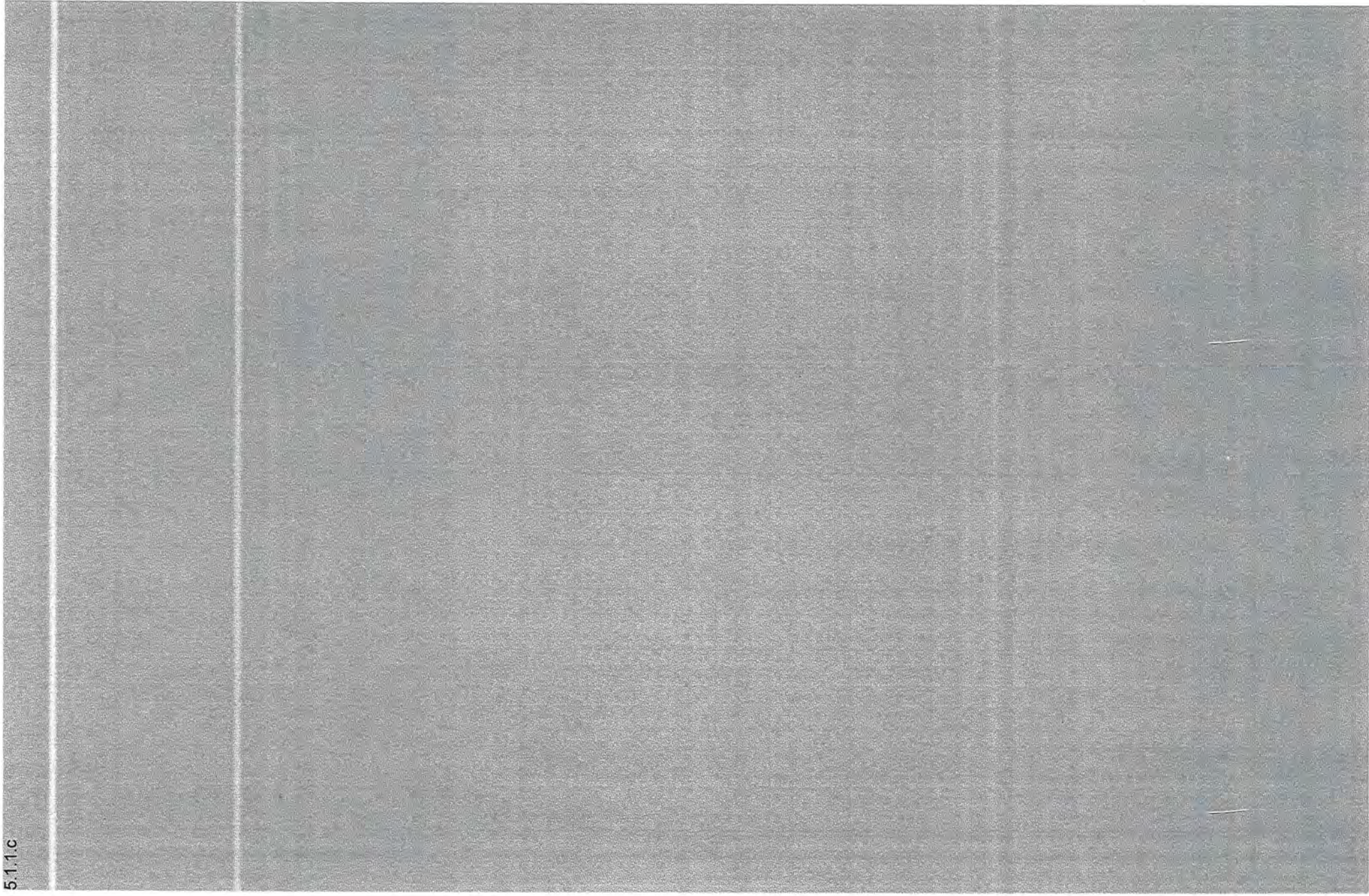
Buiten reikwijdte

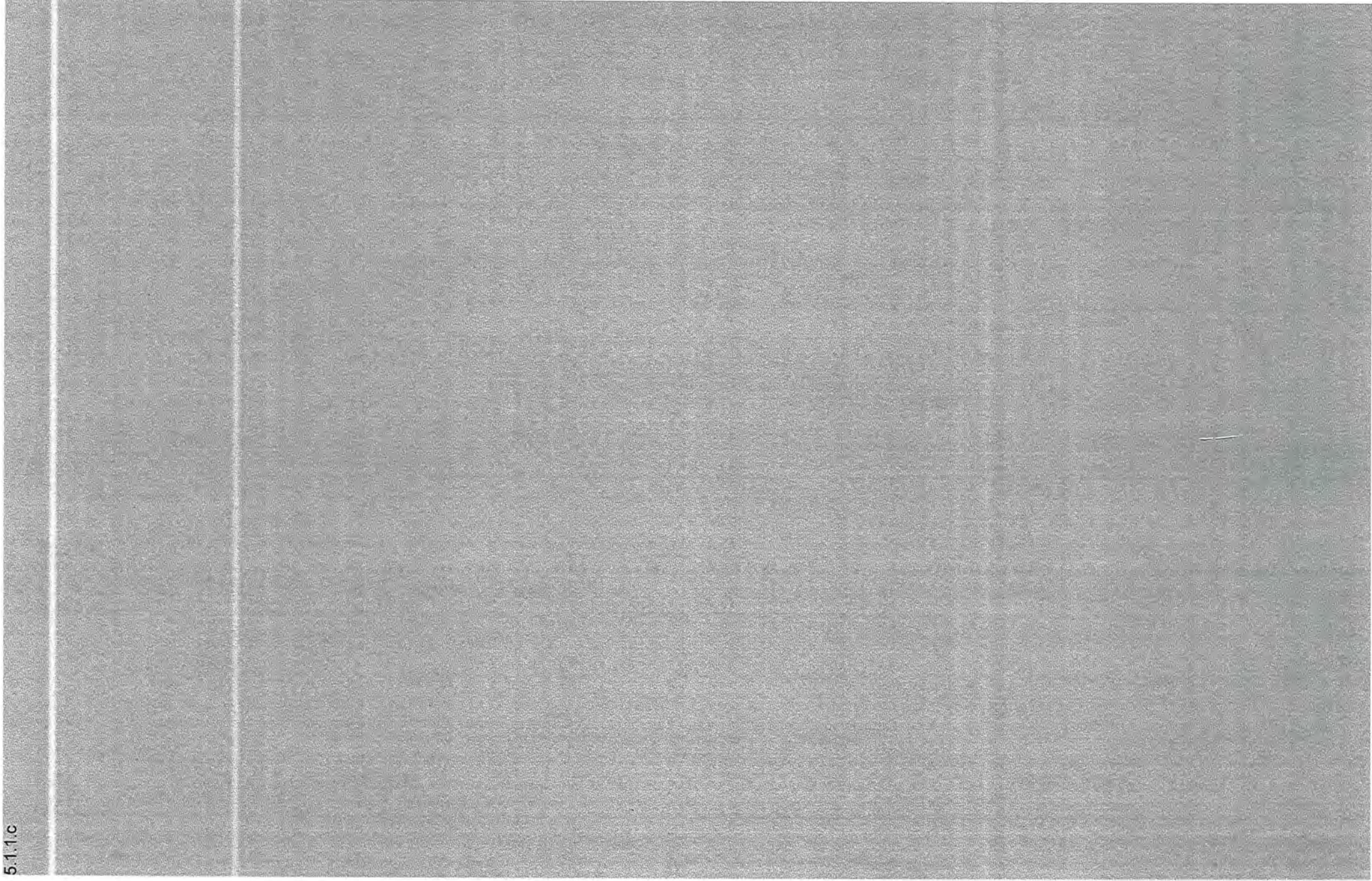
Bijlage 6: 20170912 Bijlage 2 bij brief DCB – productdossier vervangbaarheid rationaliteit
dexamfetamine 2,5 mg

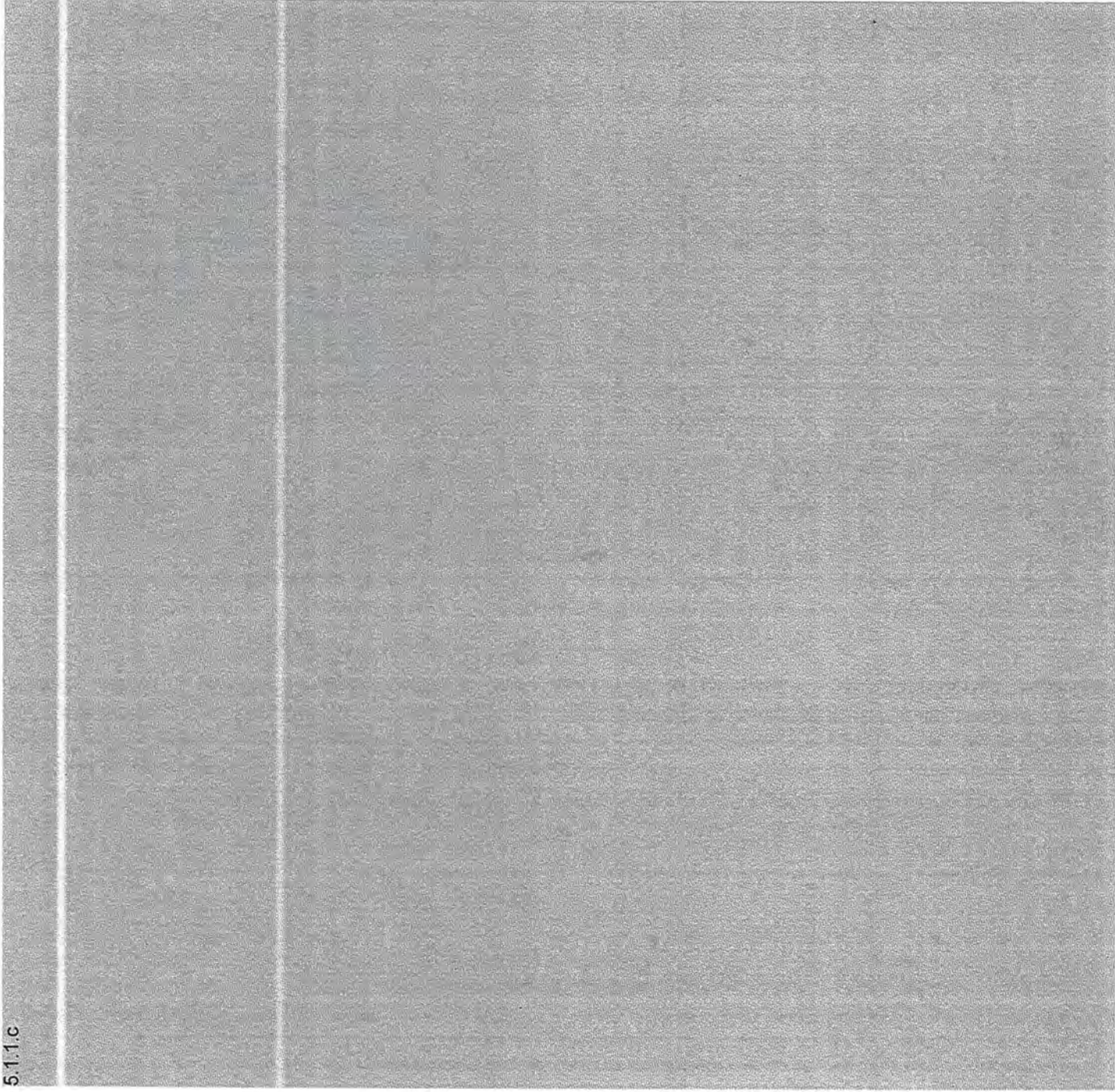








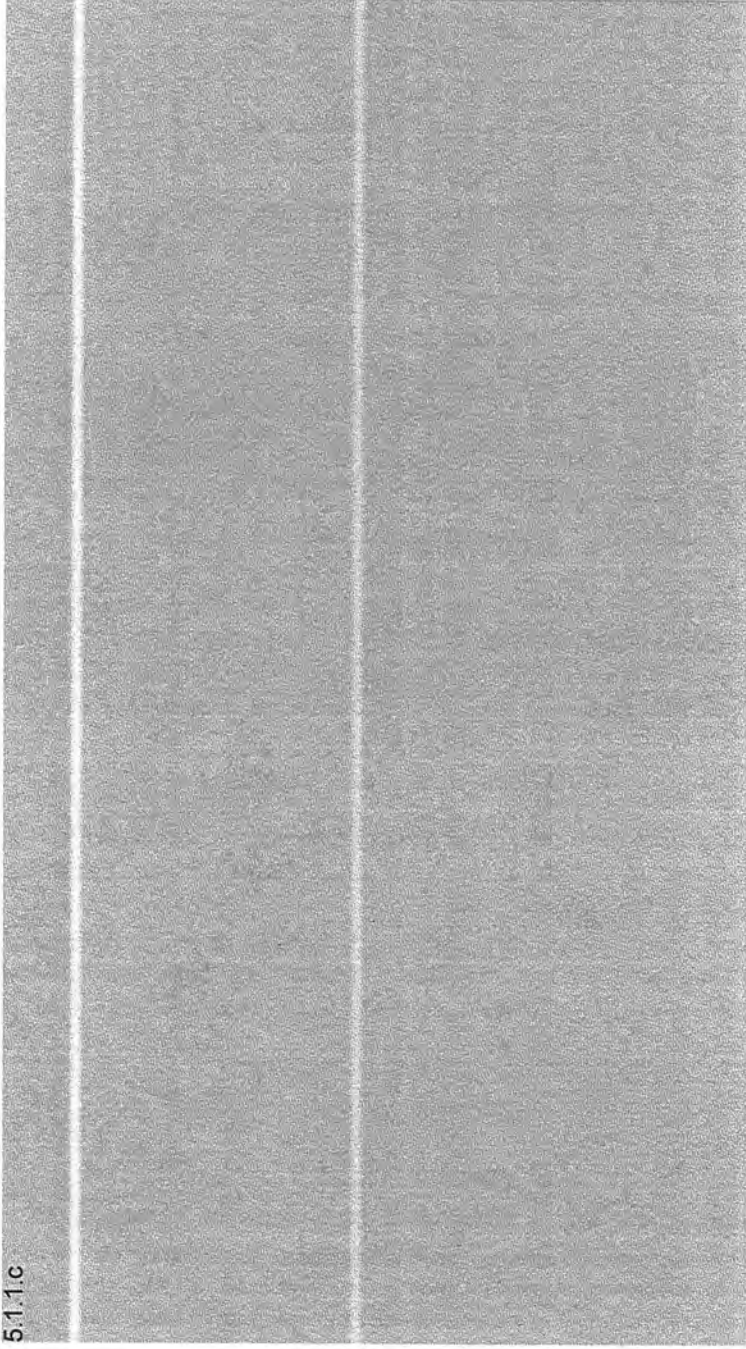




Naam apotheek Paraaf gevestigde apotheker(s) voor akkoord:
5.1.2.e

De Magistrale Bereider

Datum: 16. 10. 2015



Bijlage 1

c B G

M H B

16. 10. 2015

5.1.2.e

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

[Home](#) [Geneesmiddeleninformatiebank](#) [Zoeken](#)

Zoekresultaat

1 product gevonden dat voldoet aan uw zoekopdracht.

Sorteer resultaten
op:

Productnaam (oplopend)

?[#]

Resultaten per
pagina:

10

?[#]

Zoek

Registratienummer	Productnaam	ATC	Werkzame stof
▼ RVG 110336	Amfexa 5 mg tabletten [f?p=111:3:0:SEARCH:NO: O::P0_DOMAIN,P0_LANG, P3_RVG1:H.NL,110336]	N06BA02 - Dexamfetamine	DEXAMFETAMINESULFAAT

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amfexa 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat

Hulpstof met bekend effect:

Isomalt (E953) - 147,5 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte ronde, klavervormige tablet (brecktablet) met een diameter van 8,4 mm met een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep op de onderzijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering

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

Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine. Dosistitratie dient gestart te worden met de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen startdosis is dagelijks 5 mg één- of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen / ADHD, dienen de tijdstippen waarop de doses Amfexa 5 mg worden toegediend, gekozen te worden voor het beste effect wanneer het het meest nodig is om school- en sociale gedragsproblemen te bestrijden. Normaal wordt de eerste verhoogde dosis 's ochtends gegeven. Amfexa 5 mg dient niet te laat na de lunch te worden gegeven om slaapproblemen te voorkomen.

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

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

Langetermijngebruik

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

Dosisverlaging en beëindiging

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

Bijzondere populaties:

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Kinderen jonger dan 6 jaar

De veiligheid en effectiviteit van Amfexa 5 mg bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld. Amfexa 5 mg dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij volwassenen

Amfexa 5 mg is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen is niet vastgesteld.

Ouderen

Amfexa 5 mg dient niet bij ouderen te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet voor deze leeftijdsgroep vastgesteld.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toedieningOraal gebruik

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sympathomimetische amines
- Glaucoom
- Feochromocytoom;
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamisch significante congenitale hartaandoening, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanallopathie (stoornissen door de disfunctie van ionenkanalen)
- Gevorderde arteriosclerose
- Gelijktijdig gebruik van monoamine oxidase remmers (MAOI) of binnen 14 dagen na MAOI-behandeling

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, manie, psychotische symptomen, ernstige en episodische (Type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Gilles de la Tourette syndroom of soortgelijke dystonieën.
- Cerebrovasculaire stoornissen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis of beroerte)
- Porfyrie
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of alcoholmisbruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruikVoorzorgen alvorens het geneesmiddel te hanteren of toe te dienen*Screening voor behandeling:*

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

Continue monitoring

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

- Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centielengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden;
- Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd;
- De novo-ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen, inclusief depressie en agressief gedrag, dient bij elke aanpassing van de dosis te worden nagegaan en vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek.

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

Langetermijngebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en effectiviteit van langetermijngebruik van dexamfetamine zijn niet systematisch onderzocht in gecontroleerde trials. Dexamfetamine-behandeling dient niet en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Dexamfetamine behandeling wordt normaal gesproken tijdens of na de puberteit beëindigd. Patiënten die langetermijn therapie krijgen (d.w.z. langer dan 12 maanden) dienen onder zorgvuldige constante controle te staan overeenkomstig de richtlijnen in rubriek 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust, en de ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van pre-

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

existente psychiatrische stoornissen. Psychiatrische stoornissen waar men bedacht op moet zijn worden hieronder beschreven en zijn onder meer (en niet beperkt tot) motorische of vocale ties, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie.

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

Cardiovasculaire status

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

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

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

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

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Cardiovasculaire voorvallen

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

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

Cerebrovasculaire aandoeningen

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

Cerebrale vasculitis blijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op dexamfetamine-gebruik. Patiënten met een hoger risico zijn lastig te identificeren. De eerste verschijnselen zijn vaak pas een eerste indicatie van een onderliggend klinisch probleem. Bij een vroegtijdige diagnose, op basis van een hoge verdenking, kan dexamfetamine vroeg in de behandeling direct worden gestaakt. De diagnose dient daarom bij elke patiënt te worden overwogen die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die wijzen op cerebrale ischemie gedurende dexamfetaminetherapie. Deze symptomen zijn onder meer ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse en gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen.

Behandeling met dexamfetamine is niet gecontraïndiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale paralyse.

Psychische stoornissen

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

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

Exacerbatie van pre-existente psychotische of manische symptomen

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

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

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

Een gepoolde analyse van diverse kortdurende, placebogecontroleerde studies toonde dat dergelijke symptomen zich in ongeveer 0,1% (4 op de 3482) van de patiënten voordoen die behandeld worden met dexamfetamine of amfetamine gedurende een aantal weken, terwijl deze symptomen bij geen van de patiënten in de placebogroep voorkwamen.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Indien manische of psychotische symptomen optreden, dient een mogelijk causaal verband met dexamfetamine te worden overwogen en kan staken van de behandeling noodzakelijk zijn.

Agressief of vijandig gedrag

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

Suïcidale gedachten

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

Tics

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

Angst, agitatie of spanning

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

Vormen van bipolaire stoornis

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

Groei

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

De effecten van dexamfetamine op de uiteindelijke lengte en uiteindelijk gewicht zijn onbekend en worden onderzocht.

Tijdens dexamfetaminebehandeling dient de groei te worden gecontroleerd. Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd; Bij patiënten die niet volgens de verwachting groeien en niet volgens de verwachtingen in gewicht toenemen is een onderbreking van de behandeling mogelijk noodzakelijk.

Als een afname van de eetlust tijdens de behandeling met dexamfetamine optreedt, mag het geneesmiddel alleen uiterst voorzichtig worden toegediend aan patiënten met anorexia nervosa.

Toevallen

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

Misbruik, onjuist gebruik en fraude

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

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

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

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

Onttrekking

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

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

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

Vermoeidheid

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

Drugsscreening

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

Renale of hepatische insufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

Hulpstof: isomalt

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verlagen

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verhogen

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

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verlaagd.

Dexamfetamine kan het sederend effect van antihistaminica tegenwerken.

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verhoogd.

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

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen. Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Amfexa 5 mg toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met vasopressoren (zie tevens onderdelen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubrick 4.4).

Dexamfetamine kan het adrenerge effect van noradrenaline versterken.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Dexamfetamine kan het analgetische effect van meperidine versterken.

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

Middelen die de effecten van amfetamines verhogen

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

Disulfiram kan het metabolisme en de uitscheiding van dexamfetamine vertragen.

Middelen die de effecten van amfetamines verlagen

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

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

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

Gebruik met alcohol

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dexamfetamine bij zwangere vrouwen.

Kinderen van moeders die afhankelijk zijn van amfetamine toonden een verhoogd risico op premature geboorte en verlaagd geboortegewicht.

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

Resultaten van dierstudies tonen dat hoge doses dexamfetamine reproductiviteitstoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Amfexa 5 mg gedurende zwangerschap is niet

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

aanbevolen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van Amfexa 5 mg te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Borstvoeding

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

Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met/ af te zien van Amfexa 5 mg, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Hartaandoeningen

Vaak: Aritmie, palpities, tachycardie

Zelden: Angina pectoris

Zeer zelden: Hartstilstand

Niet bekend: Cardiomyopathie, myocardinfarct

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Zeer zelden: Syndroom van Tourette

Oogaandoeningen

Zelden: Problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Deze effecten treden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door inname van de medicijnen tijdens de maaltijd.

Niet bekend: Ischemische colitis, diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: abnormale leverfunctie van hepatische enzymstijgingen tot hepatisch coma

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid inclusief angioedeem en anafylaxe

Onderzoeken

Vaak: Veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijging)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen

Niet bekend: Acidose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Artralgie

Zelden: groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen

Zeer zelden: Spierkrampen

Niet bekend: Rhabdomyolyse

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit

Zelden: Vermoeidheid

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

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

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

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: afwijkend gedrag, agressie, opwinding, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid

Zeer zelden: hallucinaties, psychose / psychotische reacties, suïcidaal gedrag (incl. geslaagde suïcide), tics, verslechtering van reeds bestaande tics

Niet bekend: verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierbeschadiging

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Impotentie

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Huid en onderhuidaandoeningen

Zelden: uitslag, urticaria

Zeer zelden: Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, vaste geneesmiddeleruptie

Niet bekend: Zweten, alopecia

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Cerebrale vasculitis en/of occlusie

Niet bekend: Cardiovasculaire collaps

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering**Tekenen en symptomen**

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

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

Behandeling

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

Overmatige stimulatie of convulsies kunnen worden behandeld met benzodiazepines.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: N06BA02

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen**Absorptie**

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

Distributie

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

Biotransformatie

De biotransformatie van amfetamine vindt plaats in de lever en omvat voornamelijk hydroxylatie en conjugatie met glucoronzuur waardoor meer hydrofiële componenten ontstaan die gemakkelijker kunnen worden geëlimineerd. Kleinere hoeveelheden amfetamine worden geconverteerd naar norefedrine door oxidatie. Hydroxylatie produceert een actief metaboliet (O-hydroxynorefedrine) dat werkt als een namaak-neurotransmitter en verantwoordelijk kan zijn voor bepaalde effecten van het geneesmiddel, met name bij chronische gebruikers.

Eliminatie

Amfetamine wordt primair uitgescheiden in de urine; tubulaire reabsorptie is echter relatief hoog vanwege de lipofiele eigenschappen. De eliminatie van amfetamine is pH-afhankelijk, d.w.z. bij een laag pH kan ongeveer 80% van de amfetamine binnen 24 uur geëlimineerd worden in ongewijzigde

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

vorm; in alkalische urine wordt slechts 2–3% van de amfetamine geëlimineerd als vrij amfetamine.. De biobeschikbaarheid van de tabletten werd in 18 gezonde patiënten gemeten. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma is ongeveer 10,2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Isomalt (E953)
Crospovidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 20, 30, 50 of 100 tabletten in PVC/PE/PVdC transparante blisterverpakkingen door middel van hitte verzegeld op aluminiumfolie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

RVG 110336

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke wijziging betreft rubrick 1: 6 mei 2015

Dexamfetamine

Toepassing (T.)

Geregistreerd:

ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten indien methylenidaat geen of onvoldoende effect heeft.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Niet geregistreerd:

narcolepsie.

Dosering (D.)

ADHD:

oraal (sulfaat): kinderen vanaf 6 jaar aanvankelijk 5 mg 1-2 x per dag 's morgens en 's middags, indien nodig de dagdosering wekelijks verhogen met 5 mg tot een optimale respons, max. 20 mg per dag, zelden max. 40 mg; volgens het NKFK kinderen aanvankelijk 0.15 mg/kg lich.gewicht per dag in 3 doses, wekelijks verhogen met 5-10 mg per dag op geleide van het klinisch beeld tot onderhoudsdosering van max. 0.5 mg/kg lich.gewicht per dag in 3 doses.

Narcolepsie:

oraal (sulfaat): volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar aanvankelijk 10 mg per dag in verdeelde doses, vervolgens de dagdosering wekelijks verhogen met 10 mg tot een optimale respons, gewoonlijk 5-60 mg per dag in verdeelde doses; kinderen 6 tot 12 jaar aanvankelijk 5 mg per dag, vervolgens de dagdosering wekelijks verhogen met 5 mg tot een optimale respons.

Contra-indicaties (CI.)

Zie inleidende tekst Amfetaminen.

Verder gevorderde arteriosclerose en het syndroom van Gilles de la Tourette of soortgelijke dystonien.

Interacties (I.)

Niet beoordeeld: clonidine kan de werkingsduur van dexamfetamine verlengen.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Zwangerschap, borstvoeding en kinderwens (Zw.)

Zwangerschaps categorie: B3 (Australië).

Dexamfetamine gaat over in de moedermelk; een plasma:melk-ratio van max. 5.3 is gemeld.

Zie verder inleidende tekst Amfetaminen.

Bijwerkingen (Bw.)

Bij meer dan 10% van de patiënten: verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen, slapeloosheid en nervositeit.

Bij 1-10%: hartritmestoornissen, hartkloppingen, tachycardie, buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond, veranderingen van bloeddruk en hartfrequentie (meestal stijging), gewrichtspijn, vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit, afwijkend gedrag, agressie, opwindend, angst, depressie en prikkelbaarheid.

Zelden anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura, angina pectoris, hartstilstand, syndroom van Gilles de la Tourette, problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis, abnormale leverfunctie, stijging van leverenzymwaarden, hepatisch coma, groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen, spierkrampen, vermoeidheid, convulsies, chorea-achtige bewegingen, intracraniale bloedingen, maligne neurolepticasyndroom, hallucinaties, psychose, psychotische reacties, suïcidaal gedrag, (verergering van) lics, huiduitslag, urticaria, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleruptie en cerebrale vasculitis en/of occlusie.

Verder zijn gemeld verlenging van het QTc-interval, cardiomyopathie, myocardinfarct, ischemische colitis, diarree, pijn op de borst, hyperpyrexie, vermoeidheid, plotselinge dood, overgevoeligheidsreacties inclusief angio-oedeem en anafylaxe, acidose, rhabdomyolyse, ataxie, duizeligheid, dysgeusie, concentratieproblemen, hyperreflexie, beroerte, tremor, verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid, nierbeschadiging, impotentie, zweten, alopecia, cardiovasculaire collaps, toxische hypermetabolische status, gekenmerkt door tijdelijke hyperactiviteit, hyperpyrexie, acidose en overlijden door cardiovasculaire collaps.

Zie verder inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Verkeersdeelname (Vk.)

Dexamfetamine heeft in de therapeutische dosering een matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. De eerste 3 dagen wordt autorijden ontraden. Het CBR eist bij de diagnose ADHD en/of gebruik van ADHD-medicatie een keuring bij de eerste aanvraag van het rijbewijs.

Zie ook Verkeersdeelname

Toxicologie (Tx.)

Zie inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Kinetiek (K.)

Dexamfetamine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De C_{max} wordt na ong. 1.5 uur bereikt.

De plasma-eiwitbinding van het racemische mengsel amfetamine bedraagt 15-34%; waarschijnlijk zal dit voor dexamfetamine vergelijkbaar zijn. Het verdelingsvolume bedraagt ong. 6 l/kg lich.gewicht.

Het wordt in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd. Metabolieten zijn hippuursuur, benzoëzuur, norefedrine, 4-hydroxy-norefedrine en benzylmethylketon.

De uitscheiding van onveranderd dexamfetamine en de eliminatiehalfwaardetijd hangen af van de pH van de urine. Bij pH lager dan 6.6 wordt 67-73% in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 7-14 uur. Bij pH hoger dan 6.7 wordt 17-43% in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 17-34 uur.

De werking houdt 4-24 uur aan.

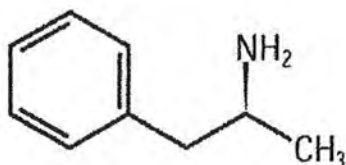
Bijzonderheden (B.)

Dexamfetamine is de rechtsdraaiende isomeer van het racemische mengsel amfetamine. Op gewichtsbasis heeft dexamfetamine een sterkere werking (ong. 2x zo groot) op het centraal zenuwstelsel en een zwakkere werking op het perifere zenuwstelsel dan het racemische mengsel amfetamine. Het heeft een iets minder sterke cardiovasculaire werking dan de linksdraaiende isomeer levamfetamine.
Valt onder de Opiumwet.

Zie verder inleidende tekst [Amfetaminen](#).

Sedert 1935 in de handel (internationaal).

Structuurformule



Chemische omschrijving (Ch.)

(S)-1-fenyl-2-propylamine

ATC/DDD

- N06BA02; 15 mg O

Producten / Synoniemen

Amfexa (sulfaat) - Pütter

* Dexamfetamine FNA (sulfaat)

Dexamfetaminum-INN

Dexamphetamini sulfas-Ned.Farm.

Dexedrine (sulfaat)

Dextroamphetamine-USAN

Bijlage 4

5.1.2.e

16.10.2015

Dexamfetamine

Stofnaam

Dexamfetamine

Merknaam

ATC Code

N06BA02

Vergelijk met... Bereken (BETA)Reageer/Verwijderen

Dexamfetamine

Label dosisadvies Kinderformularium

Unlicensed.

Niet geregistreerd.

Beschikbare toedieningsvormen/sterktes

Dexamfetaminesulfaat capsules 5 mg LNA

Eigenschappen

Rechtsdraaiende isomeer van het racemisch mengsel amfetamine. Stimulerende werking op het centrale zenuwstelsel. Het is een indirect werkend sympathicomimeticum en lijkt in farmacologische eigenschappen op methylfenidaat. Het preparaat valt onder de bepalingen van de Opiumwet in zijn volle omvang.

Kinetische gegevens

D-amfetamine wordt wel deels door CYP2D6 gemetaboliseerd, zodat er onder andere interactie te verwachten is met CYP2D6 remmers fluoxetine, paroxetine, pimozone en TCA zoals imipramine. Dexamfetamine heeft een langere halfwaardetijd dan methylfenidaat.

Algemene opmerkingen

Het voorschrijven van d-amfetamine geschiedt bij voorkeur door een arts met kennis en ervaring met ADHD.

Volgens het Kenniscentrum KJP is dexamfetamine het middel van tweede keuze bij een non-respons op methylfenidaat, vooral wanneer methylfenidaat wel goed werd verdragen. Als er relevante bijwerkingen of contra-indicaties waren op methylfenidaat, zal dexamfetamine meestal worden overgeslagen. Als methylfenidaat in sommige gevallen een averechts effect geeft, kan dexamfetamine toch een goed resultaat geven.

Methylfenidaat toont bij vergelijkend onderzoek iets vaker een gunstiger effect aan dan d-amfetamine. Bij d-amfetamine treden wat vaker bijwerkingen op (slaapproblematiek en negatieve emoties). Opmerkelijk is, dat een groot deel van de non-responders op het ene middel wel reageert op het andere middel (1;2). D-amfetamine heeft een iets langere halfwaardetijd dan methylfenidaat, zodat er waarschijnlijk minder aanleiding is tot aan/uit effecten.

Polyfarmacie: bij een extreem ernstige ADHD en wegens co-morbide beelden zoals gedragsproblemen, tics of angst worden de stimulantia regelmatig gecombineerd met clonidine, antipsychotica en SSRI's. De stimulantia zijn breed toepasbaar bij kinderen, jeugdigen en volwassenen met ADHD. In de leeftijd van 3 tot 6 jaar oud toont onderzoek aan dat er gunstige effecten optreden, maar met meer wisselend effect en wat meer bijwerkingen. Wat betreft toepasbaarheid van stimulantia bij co-morbide beelden is terughoudendheid bij patiënten met een ernstige ASS en een verstandelijke handicap aan te bevelen. Bij deze patiënten is er een laag percentage responders en een hoge kans op bijwerkingen.

Doseringen

Indicatie: ADHD (met of zonder co-morbide beelden zoals agressie, angst, depressie en tics)

- Oraal

- 3 jaar tot 18 jaar

[11][21][31][9]

- Startdosering: 0,15 mg/kg/dag in 3 doses
 - Onderhoudsdosering: De startdosering wekelijks verhogen met 5-10 mg/dag op geleide van klinisch beeld tot onderhoudsdosering 0,15 - 0,5 mg/kg/dag in 3 doses, max: 0,5mg/kg/dag

Nierfunctiestoornissen bij kinderen > 3 maanden

Er zijn geen gegevens bekend over doseeraanpassing bij nierfunctiestoornissen.

- ZENUWSTELSEL
- PSYCHOANALEPTICA

PSYCHOSTIMULANTIA, MIDDELEN VOOR ADHD EN NOOTROPICA

CENTRAALWERKENDE SYMPATHICOMIMETICA

Atomoxetine N06BA09

Strattera

Methylfenidaat (hydrochloride) N06BA04

Concerta®, Equasym XL®, Medikinet CR®, Ritalin®

XANTHINEDERIVATEN

Coffeine N06BC01

Peyona (=coffeinecitraat)

Bijwerkingen bij kinderen

In een normale range van doseringen zijn met name slaapproblemen, verminderde eetlust, hoofdpijn, trillerigheid en bulkbezwaren te verwachten. In het algemeen zijn deze symptomen relatief mild en kunnen ze met een dosisverlaging opgelost worden. Meer zeldzaam is er een toename van stereotypieën/dwangmatig gedrag of terugtrekgedrag, deze komen typisch voor bij ASS-patiënten met een verstandelijke handicap. Bij rebound (versterkt terugkomen van symptomen aan het einde van de dag) helpt het soms om het grootste deel van de dosis in de ochtend te geven, tussen de middag minder en aan het eind van de middag nog minder. Als dat niet helpt kan clonidine als additief middel geprobeerd worden. Tics kunnen door stimulantia toenemen, maar ook afnemen. Een toename van tics kan door dosisverlaging of clonidine additie bestreden worden. Het risico op het ontstaan van afhankelijkheid van middelen is onderzocht bij stimulantia. Een verhoogd risico op afhankelijkheid moet echter worden toegeschreven aan de onderliggende stoornis (ADHD) en er zijn uit retrospectief onderzoek aanwijzingen dat de behandeling met stimulantia eerder leidt tot een verlaging van dit risico (3). Toch blijft het zorgvuldig monitoren van het gebruik van stimulantia aan te bevelen aangezien methylfenidaat kan worden verhandeld en er berichten zijn van misbruik door het vermalen en inspuiten van het middel. Stimulantia kunnen de lengtegroei remmen. Op groepsnivo leidt langdurig gebruik tot een geringe afname van de lengtegroei (1-2 centimeter over een periode van twee jaar) en van de gewichtsgroei. Deze afname wordt echter (voor de groep als geheel) niet als (klinisch) relevant beschouwd (21). Het bijhouden van een groeicurve is wel aan te bevelen om in individuele gevallen een eventuele afbuiging van lengte- of gewichtscurve snel te kunnen detecteren. In dat geval kan eventueel de dosis worden verminderd of intermitterend met de medicatie worden gestopt, bijvoorbeeld in de weekenden en vakanties.

Bijwerkingen

Als van methylfenidaat: Zeer vaak (> z): slaperigheid, nervositeit, hoofdpijn. Vaak (1-10%): nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie, anorexia, verminderde eetlust, gewichtsverlies, vertraging van gewichtstoename en lengtegroei tijdens langdurig gebruik bij kinderen, agressie, agitatie, angst, depressie, emotionele labiliteit, abnormaal gedrag, duizeligheid, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, slaperigheid, veranderingen in bloeddruk en hartfrequentie, aritmie, hartkloppingen, tachycardie, hypertensie, maag-darmklachten, droge mond, hoesten, keelpijn, alopecia, uitslag, jeuk, urticaria, artralgie, koorts. Soms (0,1-1%): overgevoeligheidsreacties als angio-oedeem, anafylactische reacties en huidafwijkingen, psychotische stoornissen, zelfmoordgedrag, hallucinaties, verwardheid, tics, verergering van bestaande tics en het syndroom van Gilles de la Tourette, tremor, slaapprobleem, diplopie, wazig zien, pijn op de borst, dyspneu, obstipatie, stijging van leverenzymwaarden, spierpijn, hematurie. Zelden (0,01-0,1%): manie, libidostoorning, angina pectoris, verminderde visuele accommodatie, visusstoornis, hyperhidrose, gynaecomastie. Zeer zelden (< 0,01%): anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura, suicide, apathie, convulsies, choreoathetotische bewegingen, maligne antipsychoticasyndroom, hartstilstand, myocardinfarct, cerebrale arteritis en/of occlusie, Raynaudfenomeen, hepatische coma, exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, spierkrampen, plotselinge cardiale dood, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde bilirubinewaarde. Verder is gemeld: pancytopenie, gevallen van misbruik en verslaving, cerebrovasculaire stoornissen (vasculitis, CVA), migraine, bradycardie, extrasystolen, erectiele disfunctie. Bij volwassenen kunnen sommige bijwerkingen frequenter optreden en zijn gemeld: bruxisme, paresthesie, droog oog, opvliegers, asthenie, dorst. Na landurig gebruik van amfetamine kan pulmonale arteriële hypertensie optreden.

Contraindicaties bij kinderen

De combinatie van stimulantia en MAO-remmers is gecontraïndiceerd vanwege het gevaar op een hypertensieve crisis.

Contraïndicaties

Als van methylfenidaat: Cardiovasculaire aandoeningen (ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, potentieel levensbedreigende aritmieën, angina pectoris, hemodynamische significante congenitale hartziekte, aangeboren verlengd QT-interval, cardiomyopathie, myocardinfarct en kanalopathie), tenzij hierover cardiaal advies van de kinderarts is verkregen. Hyperthyroïdie. Glaucoom. Feochromocytoom. (Anamnese van) anorexia, psychotische symptomen, ernstige depressie, suïcidale neigingen, manie, ernstige stemmingsstoornis, schizofrenie of psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis. (Voorgeschiedenis met) ernstige type 1 bipolaire stoornis die niet goed onder controle is. Cerebrovasculaire aandoeningen (aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis en beroerte).

Waarschuwingen en voorzorgen bij kinderen

Vóór met stimulantia begonnen wordt moeten polsfrequentie, bloeddruk, lengte en gewicht worden vastgesteld. Ook moet worden gevraagd naar tic, stereotype gedrag (rand)psychotische fenomenen of epilepsie, aangezien stimulantia deze symptomen soms kunnen versterken. De medicatie moet in het algemeen zeven dagen per week worden gegeven, in ieder geval in de periode dat de optimale dosis vastgesteld wordt. Ook blijkt het effect sterker indien de medicatie de volledige dag tot in de vroege avonden werkzaam is. Deze aanpak wordt aanbevolen wegens de positieve effecten op bijvoorbeeld de sociale omgang thuis en in de vrijetijdsbesteding. Aangezien er ook nadelen aan deze aanpak kleven (effecten op eetlust en slaap), is het van belang dit goed met ouders en kind te bespreken. Deze individuele afwegingen kunnen beter gemaakt worden indien lengte- en gewichtmetingen verricht worden; bij daling of te weinig toenemen van gewicht moet de dosis verlaagd worden of minder dagen in de week ingenomen worden. Eens per jaar wordt gekeken of de medicatie achterwege gelaten kan worden. Methylfenidaat kan ineens gestopt worden, omdat het door de korte eliminatiehalfwaardetijd toch iedere dag 's avonds is uitgewerkt.

Waarschuwingen en voorzorgen

Als van methylfenidaat: De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een gespecialiseerde arts op het gebied van gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten. Voor de aanvang van de behandeling is aangewezen: een beoordeling van de cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartfrequentie, plotseling cardiaal/onverklaard overlijden of ventriculaire aritmie in de familiegeschiedenis; psychische stoornissen (in de familiegeschiedenis); registratie van lengte en gewicht op een groeikaart. Het kan bij psychotische patiënten de gedrags- en denkstoornissen verergeren. Tijdens behandeling de groei, de psychische gesteldheid (bv. controle op tics, agressief gedrag, suïcidaal gedrag, angst, agitatie, depressie, psychose, manie, wanen, ontweningsverschijnselen, dwangstoornis) en de cardiovasculaire status minimaal eens per 6 maanden controleren en na elke dosisaanpassing. Niet gebruiken bij cardiovasculaire aandoeningen, tenzij hierover cardiaal advies van de kinderarts is verkregen. Bij tekenen van cerebrale vasculitis de behandeling staken. Staken kan aangewezen zijn bij ontstaan of verergering van psychische stoornissen, suïcidale neigingen, toename van epileptische aanvallen, leukopenie, anemie, aanwijzingen voor nier- of leverfunctiestoornissen. Bij optreden van ongewenste gedragsverandering aanpassing van de behandeling overwegen.

dosisverandering of onderbreking van de behandeling. Verder is controle wegens het risico van misbruik en gebruik voor ontspanning aangewezen. De gevolgen voor veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn zijn onvolledig bekend. Bij leukopenie, trombocytopenie, anemie of andere hematologische veranderingen (bv. die een indicatie zijn voor ernstige nier- of leveraandoeningen), overwegen de behandeling te staken. Na gebruik langer dan 1 jaar de behandeling jaarlijks onderbreken (bij voorkeur tijdens schoolvakanties) om na te gaan of voorzetting van de behandeling nog nodig is. Behandeling wordt gewoonlijk tijdens of na de puberteit gestaakt. Chronisch misbruik kan leiden tot gewenning en afhankelijkheid met een verschillende mate van abnormaal gedrag. Voorzichtigheid is geboden bij EEG-afwijkingen of epilepsie, geneesmiddelen- of alcoholafhankelijkheid of risicofactoren daarvoor en bij onderliggende medische aandoeningen waarbij een stijging van bloeddruk of hartfrequentie gevaar op kan leveren. Na staken is zorgvuldig toezicht nodig omdat de-maskering van depressie of chronische hyperactiviteit kan plaatsvinden. Het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen. Vele dagelijkse bezigheden (bv. autorijden) kunnen daarvan hinder ondervinden. Dit middel kan door pupilverwijding de oogdruk verhogen en een aanval van acuut glaucoom veroorzaken. Bij vermoeden van groeivertraging de behandeling onderbreken. Indien de symptomen op paradoxale wijze juist verergeren, de dosering verlagen of de medicatie staken.

Interacties

Interacties amfetaminen algemeen:

Relevant: toediening met of kort na het gebruik van een niet-selectieve MAO-remmer kan leiden tot een hypertensieve crisis. De combinatie moet worden vermeden.

Combinatie met elvitegravir, lopinavir of ritonavir is gecontraïndiceerd.

Geen interactie: in de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor interactie met moclobemide, rasagiline en selegiline.

Niet beoordeeld: bepaalde geneesmiddelen (zoals acetazolamide en natriumwaterstofcarbonaat) kunnen, evenals een vegetarische voeding, de urine alkalisch maken en zodoende de uitscheiding van amfetamine en dexamfetamine vertragen.

Tricyclische antidepressiva kunnen het bloeddrukverhogende effect van amfetaminen versterken.

Amfetaminen kunnen de werking van antidopaminerg werkende antipsychotica verminderen.

Amfetaminen kunnen het effect van antihypertensiva verminderen.

Alcohol kan het effect van methylfenidaat op het centraal zenuwstelsel versterken.

Combinatie met gehalogeneerde anaesthetica verhoogt het risico op plotselinge bloeddrukverhoging tijdens de operatie. Een fabrikant van methylfenidaat ontraadt combinatie op de dag van de operatie.

Referenties

1. Efron D, et al. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial., *Pediatrics*, 1997, 100(6), E6
2. Efron D, et al., Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial, *Pediatrics*, 1997, 100(4), 662-666
3. No author listed, National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment, *Pediatrics*, 2004, 113(4), 762-9
4. Informatatorium Medicamentorum, (Interacties), Geraadpleegd 19 okt 2014
5. CBO, ADHD- Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen., www.cbo.nl, 2005
6. Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas (Eigenschappen, Contra-Indicaties, Bijwerkingen, Waarschuwingen en Voorzorgen), Geraadpleegd 19 okt 2014

Wijzigingen

4. Farmacotherapie bij kinderen en jeugdigen met ADHD

Richtlijnintekst:

Deze richtlijn vervangt niet de officiële bijsluitertekst. Doseringsadviezen, contra-indicaties, bijwerkingen en interacties worden slechts genoemd voorzover dat relevant is.

4.1 Uitgangsvragen en 4.2 Algemene inleiding

Richtlijnintekst:

Algemeen

- Is medicatie geïndiceerd bij de behandeling van ADHD?

Stimulantia

- Is het aan te bevelen dat kinderen voor ADHD met stimulantia behandeld worden?
- Werkzaamheid, duur van de behandeling en invloed op de langetermijnprognose bij stimulantia
- Eerste keuze psychostimulantia
- Belangrijkste bijwerkingen en interacties van stimulantia
- Instelling en dosering stimulantia

Andere medicatiegroepen

- Welke overwegingen zijn van belang bij het voorschrijven van tricyclische antidepressiva?
- Welke overwegingen zijn van belang bij het voorschrijven van clonidine?
- Welke overwegingen zijn van belang bij het voorschrijven van bupropion?
- Welke overwegingen zijn van belang bij het voorschrijven van atomoxetine?

Op welke wijze moet bij medicamenteus beleid rekening gehouden worden met de volgende comorbide problemen bij kinderen met ADHD?

- Oppositioneel-opstandige gedragsstoornis of een gedragsstoornis
- Syndroom van Gilles de la Tourette Syndroom ofwel ticstoornissen
- Angststoornissen
- Stemmingsstoornissen (depressie, bipolaire stoornis)
- Specifieke leerstoornissen
- Mentale retardatie
- Autismspectrumstoornissen
- Epilepsie

Welke aanpassingen aan de medicamenteuze behandeling zijn nodig bij de volgende specifieke populaties?

- Meisjes
- Kleuters/peuters ('preschoolers')
- Adolescenten en jongvolwassenen
- In hoeverre moet met ethnische en raciale factoren rekening worden gehouden?

Keuze en verantwoording literatuur

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is gebruikgemaakt van literatuur die gevonden is via de databases van PubMed, Embase en PsychINFO. De gebruikte trefwoorden waren: "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" [MeSH] AND "Randomized Controlled Trial"; en "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" [MeSH] AND "Meta-Analysis" [Publication Type]. Er is gezocht naar literatuur vanaf 1995. Soms is gebruikgemaakt van meta-analyses (Cochrane). Tevens werd gebruik gemaakt van Nederlandse en buitenlandse richtlijnen. De belangrijkste waren de Scottish intercollegiate guidelines network (²³⁵) en de richtlijn van het British National Institute of Clinical Excellence (²⁰¹), de National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD (^{138, 139}), het rapport van de Gezondheidsraad (¹²¹) en de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (¹⁴⁷). Bij specifieke vragen zijn met relevante zoekwoorden aanvullende artikelen gezocht.

Algemene inleiding medicatie

In het kader van de behandeling van ADHD zijn diverse farmaca onderzocht. Echter tot nu toe is geen enkel geneesmiddel genezend gebleken.

Van een aantal geneesmiddelen(groepen) is de effectiviteit uitgebreid onderzocht, bijvoorbeeld in meer dan één dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek. Deze zijn de stimulantia (methylfenidaat en dexamfetamine), atomoxetine, de tricyclische antidepressiva (met name desipramine), de α_2 -adrenerge agonisten (met name clonidine), en bupropion.

In Nederland zijn methylfenidaat en methylfenidaat-OROS geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen van 6 jaar en ouder en adolescenten, en ook atomoxetine is geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten; imipramine is alleen geregistreerd voor de indicatie enuresis nocturna bij kinderen vanaf 5 jaar; nortryptiline wordt ontraden bij kinderen jonger dan 12 jaar; en desipramine is niet meer in Nederland verkrijgbaar. Clonidine en bupropion zijn helemaal niet geregistreerd voor de behandeling van kinderen (²⁵⁰). Wat betreft de vergoeding is over atomoxetine en methylfenidaat-OROS nog geen beslissing genomen.

Er zijn meer middelen die mogelijk werkzaam zijn bij ADHD, maar de geringe beschikbaarheid van wetenschappelijke gegevens en de huidige behandelpraktijk (waarin deze middelen zeer incidenteel worden toegepast of niet in Nederland zijn geregistreerd) maken dat deze middelen niet besproken worden in deze richtlijn (²⁵⁰). Hierbij valt te denken aan middelen als monoamineoxidaseremmers (waaronder moclobemide), venlafaxine, carbamazepine, -blokkers.

4.3 Indicatie voor medicatie

Richtlijntekst:

In diverse richtlijnen wordt geoordeeld dat er goede onderbouwing is voor medicamenteuze behandeling van ADHD. De krachtigste onderbouwing is aanwezig voor de stimulantia. Hierbij kan verwezen worden naar de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (⁴⁷), het National Institute for Clinical Excellence (²⁰¹), de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (²³⁶) en de American Academy of Pediatrics (¹¹), en naar de Practice parameters van de American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (⁸⁷; ¹²⁶). In de volgende paragrafen worden aspecten van de werkzaamheid besproken en de keuzen die gemaakt kunnen of moeten worden als besloten is tot het voorschrijven van een van de mogelijke middelen. De plaats van medicamenteuze therapie ten opzichte van - of in combinatie met - andere interventies en/of ondersteunende maatregelen wordt weergegeven in het behandelalgoritme in Diagrammen.

4.4 Stimulantia als behandeling van ADHD

Richtlijntekst:

De uitgangsvragen en de eruit voortvloeiende aanbevelingen van de werkgroep betreffende de behandeling met stimulantia zullen hier achtereenvolgens aan de orde komen: werkzaamheid; duur van de behandeling; invloed op de langetermijnprognose; voorkeur voor een bepaald middel; bijwerkingen, interacties en de eventuele behandeling daarvan; instelling, dosering en controle.

4.4.1 Werkzaamheid, duur en invloed op de lange-termijn prognose

Aanbevelingen:

Bij de behandeling van de kernsymptomen van ADHD wordt het gebruik van stimulantia aanbevolen. Stimulantia blijken effectief op de middellange en lange termijn.

Wetenschappelijke onderbouwing:

Er zijn verschillende dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken beschikbaar waarin kinderen met de ADHD-diagnose zijn behandeld met een stimulans. Deze onderzoeken tonen op de korte termijn (< 3 maanden) een goede respons van de kernsymptomen van ADHD op het gebruik van methylfenidaat of dexamfetamine als monotherapie. Deze respons komt voor bij ongeveer 70% van de patiënten, met effectgroottes van 0,8 - 1,0 op vragenlijsten. Deze respons omvat een verbetering van de kernsymptomen hyperactiviteit en impulsiviteit, maar ook van cognitief presteren (concentratie, nauwkeurigheid). Tot de cognitieve verbeteringen en gedragsverbeteringen behoren daarnaast: verbetering van het korte-termijngeheugen, de alertheid en de reactietijd; afgenomen agressie; verbetering van de gehoorzaamheid; verbetering van de ouder-kindinteractie; en een verhoogde status bij leeftijdsgenootjes. De gevonden verbeteringen zijn klinisch relevant ten opzichte van placebo (²³²; ¹⁵²). Ook bij kinderen zonder ADHD worden overigens positieve effecten op het gedrag gevonden (²²²).

De effectiviteit van medicatie zou groter zijn dan die van gedragstherapeutische interventies (¹²⁶; ¹⁹⁷), maar dit verschil is minder eenduidig te beoordelen door een relatief gebrek aan niet-medicamenteuze studies (¹⁶²). Voor subgroepen is er mogelijk een toegevoegde waarde van de combinatie van medicatie en gedragstherapie. In het MTA-onderzoek werd gekeken naar de mate waarin normalisatie (dat een kind niet meer te onderscheiden is van klasgenootjes zonder ADHD) kon worden bereikt (¹⁵³; ¹⁵⁴). Bij kinderen die volgens protocol met medicatie werden behandeld werd bij 56% een normalisatie van het gedrag gezien. Bij kinderen die met de combinatie van gedragstherapie en medicatie werden behandeld was dit percentage nog iets beter: 68%. Bij kinderen die met gedragstherapie alleen behandeld werden en voor de groep die de standaardbehandeling kregen, waren deze percentages respectievelijk 34% en 25%.

Er zijn aanwijzingen dat kinderen met ADD iets minder goed responderen op stimulantia, en wellicht lagere doses nodig hebben(²⁷; ²³).

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

Reviews van middellanglopende gecontroleerde trials met behandelperiodes van 3 - 7 maanden geven aan dat behandeling met psychostimulantia superieur is aan placebobehandeling of niet-medicamenteuze behandeling bij het verbeteren van de kernsymptomen van ADHD (¹⁵²). De langste gecontroleerde onderzoeken betreffen behandelperiodes van 24 maanden (²³¹; ¹⁴⁰; National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD 2004a).

Sommige prospectieve follow-up lange-termijnonderzoeken suggereren dat volwassen patiënten met ADHD die op de kindereleeftijd een periode met stimulantia zijn behandeld niet anders functioneren dan onbehandelde patiënten. Enkele andere onderzoeken laten wel wat betere sociale vaardigheden en meer zelfvertrouwen zien vergeleken met niet-medicamenteus behandelde patiënten met ADHD (¹⁴¹; ¹⁴⁰). Lange-termijnonderzoeken met behandelperiodes van 12 - 24 maanden laten zien dat de positieve effecten van een voortgezette behandeling met psychostimulantia ook op die termijn blijven bestaan op een aantal domeinen (zoals disfunctioneel sociaal gedrag en internaliserende symptomen). De effecten op schoolprestaties persisteren echter niet (²³¹; ¹⁴⁰; National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD 2004a en b). Er zijn echter kanttekeningen te maken bij deze onderzoeken. Ten eerste maakt het gebruik van verschillende eindpunten een vergelijking van de beschikbare lange-termijnonderzoeken (> 14 maanden) niet eenvoudig (²³¹). Stimulantia zijn ook bij adolescenten werkzaam gebleken. Er is dus onderbouwing voor werkzaamheid bij voortdurend gebruik van medicatie, maar als men stopt, is het effect waarschijnlijk niet blijvend. In veel richtlijnen wordt aanbevolen om de behandeling langdurig (meerdere jaren) vol te houden. Een beperking of een eindpunt wordt daarbij niet genoemd. Wel wordt de aanbeveling gedaan om nu en dan (eens per jaar) een periode de medicatie te onderbreken om de noodzaak van voortzetten van de behandeling te beoordelen.

Ten tweede is veel onderzoek gericht op mannelijke Kaukasische patiënten van 7-12 jaar oud met dikwijls een nauw omschreven ADHD-diagnose. Er zijn echter wel enkele onderzoeken die werkzaamheid van stimulantia bij meisjes (²³⁸), oudere kinderen, kleuters, andere rassen en volwassenen hebben aangetoond.

Conclusies:

Niveau 1	Stimulantia zijn werkzaam bij kinderen met ADHD op de kernsymptomen van ADHD. A1 Schachter e.a., 2001 ²³² ; Jadad e.a., 1999 ¹⁵²
Niveau 1	Effectiviteit van stimulantia op de kernsymptomen is aangetoond bij behandelduren van 3 maanden tot 2 jaar. A1 Schachter e.a., 2001 ²³² ; Jadad e.a., 1999 ¹⁵² C Hechtman & Greenfield, 2003 ¹⁴⁰ ; National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD 2004a ¹⁵⁸
Niveau 2	Er zijn sterke aanwijzingen voor effecten anders dan op de kernsymptomen van ADHD zoals op korte termijn geheugen, agressie, gehoorzaamheid en ouder-kind-interactie
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen voor effectiviteit van een medicamenteuze behandeling die langer dan 2 jaar duurt.
Niveau 3	Bij adolescenten die op jongere leeftijd een medicamenteuze behandeling voor ADHD hebben gehad, is bekend dat er op latere leeftijd geen of een gering effect is te zien op sociale vaardigheden en zelfvertrouwen. C Hechtman e.a., 1984 ¹⁴¹ ; Hechtman & Greenfield, 2003 ¹⁴⁰

Overige overwegingen:

ADHD kan persisteren tot in de adolescentie en in sommige gevallen tot op volwassen leeftijd. Ook komt het dikwijls voor dat volwassenen nog steeds belemmeringen ervaren van een aantal symptomen van ADHD terwijl er geen sprake meer is van volledige ADHD volgens de DSM-IV-systematiek zoals die bij kinderen wordt gebruikt. Ook is er vaak een snelle terugkeer van kernsymptomen na het staken van de medicatie. Er kan daarom behoefte zijn aan behandeling gedurende een lange periode. Kinderen moeten in een vroeg stadium actief bij de behandeling betrokken worden, vooral om problemen met de therapieerfouw te voorkomen. Het gebruik van psychostimulantia hoeft niet gestopt te worden wanneer het kind in de puberteit komt, omdat de werkzaamheid van psychostimulantia in de puberteit, adolescentie en volwassenheid bevestigd is.

4.4.2 Eerste keuze psychostimulantia

Aanbevelingen:

Naar de mening van de werkgroep kan in de klinische praktijk de voorkeur nogal eens uitgaan naar een langwerkend stimulantium. De argumenten hiervoor liggen op het gebied van compliance, stigmatisering, risico op misbruik en voor moeilijk stabiel in te stellen kinderen. Bij non-respons op methylfenidaat kan dexamfetamine als tweede keus beschouwd worden.

Wetenschappelijke onderbouwing:

Er is meer gepubliceerd - en bekend - over kortwerkend methylfenidaat dan over andere stimulantia en toedieningsvormen. Het werkingsmechanisme van dexamfetamine (de in Nederland niet geregistreerde, maar wel met bewustverklaring verkrijgbare variant van amfetamine) is deels vergelijkbaar met dat van methylfenidaat. Beide zijn heropnameremmers van dopamine op de Dopamine Transporter (DAT) en ook enigermate van noradrenaline. Dexamfetamine bewerk ook een presynaptische uitstorting van dopamine in de synapspleet. De halfwaardetijd van dexamfetamine (11 uur) is langer dan die van methylfenidaat (2,5 uur) (¹⁸⁴). Er zijn verschillen in werking en in bijwerkingen beschreven. Methylfenidaat zou een iets hogere responsratio hebben. Dexamfetamine

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

zou iets meer bijwerkingen op slaap, eetlust en emoties vertonen (⁹⁴), die mogelijk door de andere kinetiek verklaard kunnen worden. Sommige bijwerkingen (rebound) zijn mogelijk minder bij dexamfetamine. De beschreven verschillen zijn echter gebaseerd op een klein aantal (beperkte) onderzoeken en klinische indrukken.

Over methylfenidaat is meer bekend en gepubliceerd dan over dexamfetamine. Methylfenidaat wordt internationaal en in Nederland het meeste gebruikt. In de literatuur wordt onderbouwd dat ongeveer de helft van non-responders op methylfenidaat responders kunnen zijn op (dex)amfetamine (^{93, 94}; ⁹⁵; ¹⁶). Dit heeft consequenties voor het medicatiebeleid: bij non-responders op methylfenidaat kan dexamfetamine geprobeerd worden.

In Nederland is één langwerkend preparaat (methylfenidaat-OROS) beschikbaar. Methylfenidaat-OROS heeft dezelfde effectiviteit gedurende de dag als methylfenidaat driemaal daags gedoseerd (²¹²; ²⁷³). Dit is ook van andere langwerkende preparaten bekend (Fitzpatrick e.a., 1992). Bij een dosering twee-maal daags is er wel een voordeel van langwerkende preparaten beschreven, ofwel door een betere 'dekking van de dag', ofwel door een betere therapietrouw (¹⁸³). Een lagere doseringsfrequentie bevordert de therapietrouw (⁶⁹). Ouders en kinderen (⁵²) vinden het gebruiksgemak van het eenmaal daags doseren belangrijk. Dit is nadrukkelijk naar voren gebracht vanuit het cliëntenperspectief en door leerkrachten. Kinderen vinden het overdag moeten innemen van medicatie soms problematisch uit angst voor stigmatisering. Kinderen hebben dikwijls weerstand tegen de inname van medicatie of nemen deze bewust niet in (²⁴²). Dit leidt tot een verminderde therapietrouw, zeker omdat in Nederland het toezicht op medicatie onder schooltijd onvoldoende geregeld is.

Conclusies:

Niveau 4	Er is veel meer gepubliceerd en bekend over kortwerkend methylfenidaat, dan over de andere stimulantia en toedieningsvormen.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen voor een iets ander, maar klinisch niet relevant werkings- en bijwerkingenprofiel van dexam-feta-mine vergeleken met dat van methylfenidaat.
Niveau 2	Er is onderbouwing voor de werkzaamheid van dexamfe-tamine bij non-respons op methylfenidaat. B Efron e.a., 1997a en b ^{93, 94} ; Elia e.a., 1991 ⁹⁵ ; Arnold e.a., 1978 ¹⁶
Niveau 2	Voor methylfenidaat in de kortwerkende vorm (driemaal daags) en in de langwerkende OROS-vorm is er sprake van gelijke werkzaamheid. B Pelham e.a., 2001 ²¹² ; Wolraich e.a., 2001 ²⁷³
Niveau 1	Een lagere doseringsfrequentie bevordert de therapie-trouw. A1 Claxton e.a., 2001 ⁶⁹
Niveau 4	Er is een meerwaarde van methylfenidaat-OROS bij meerdere patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij problemen met de therapietrouw.

Overige overwegingen:

Het risico van misbruik door middel van snuiven of oplossen en injecteren is bij methylfenidaat-OROS afwezig door de harde capsule en andere farmaceutische bereiding. Een eenmaal daagse toediening (onder toezicht) verkleint het risico op gebruik door anderen dan de patiënt. Bij een verhoogd risico van misbruik kan methylfenidaat-OROS daarom geïndiceerd zijn (adolescenten en patiënten/gezinnen met een verhoogd risico van drugsgebruik). In de praktijk blijken soms doseringsfrequenties bij methylfenidaat van viermaal daags en frequenter noodzakelijk, bijvoorbeeld bij adolescenten. Dit kan met de OROS-vorm worden ondervangen. Vanuit het oogpunt van de ontwikkeling van het zelfbeeld is de fluctuatie van het gedrag in relatie tot de medicatie of rebound minder gewenst.

Een langwerkend preparaat is in dit perspectief te overwegen.

Maar sommigen, vooral jongeren zelf, vinden het belangrijk om nu en dan, als dat nodig is, een dosis over te kunnen slaan (bv. voor voetbalwedstrijden), en dat gaat met kortwerkend methylfenidaat makkelijker (cliëntenperspectief).

Bij het instellen van de medicatie wordt in de praktijk kortwerkend methylfenidaat gebruikt. Aan de behandeling met methylfenidaat-OROS zijn hogere kosten verbonden omdat het middel (zomer 2005) nog niet vergoed wordt.

Behandelaars, ouders én jongeren vinden dat men wel de keuze zou moeten kunnen hebben tussen langwerkend en kortwerkend methylfenidaat (cliëntenperspectief).

De plaats van dexamfetamine wordt ook later in deze richtlijn besproken.

4.4.3 Belangrijkste bijwerkingen en interacties

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de psychostimulantia een acceptabel veiligheidsprofiel hebben. Bijwerkingen kunnen wel hinderlijk zijn en daardoor een reden zijn om de medicatie te stoppen. In het kader van hantering van mogelijke bijwerkingen wordt gebruik van onderstaande tabel aanbevolen.

Tabel: Bijwerkingen van psychostimulantia en hun behandelopties

Bijwerkingen	Behandelopties
Anorexia, misselijkheid, gewichtsafname	Zorgvuldig monitoren door middel van het vastleggen van lengte en gewicht in een groeicurve.

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

	Medicatie innemen tijdens of net na de maaltijd. Tussendoortjes en calorische supplementen geven. Eventueel dosering verlagen. Overweeg atomoxetine.
Groei problemen	Zie bovenstaande. Wanneer er een significant probleem ontstaat (groei curve!) dan medicatie stoppen. Overweeg atomoxetine.
Slaapproblemen	Verlaag de dosering. Vervroegen van de laatste dosis. Overweeg een ander doseringsschema met een lage late-middag-dosering (Kent e.a., 1995). Overweeg additie van een lage dosis clonidine in de avond (Wilens e.a. 1999). Overweeg atomoxetine. Er zijn aanwijzingen voor werkzaamheid van Melatonine voor slaapproblemen bij kinderen (Smits e.a., 2003) (met gedragsproblemen) (Tjon Pian Gi e.a., 2003), maar melatonine is niet geregistreerd en veiligheid op de lange termijn is niet bewezen (Owens e.a., 2003).
Duizeligheid en hoofdpijn	Controleer de bloeddruk, zorg dat de medicatie wordt ingenomen tijdens de maaltijd en moedig aan tot veel drinken. Eventueel dosering verlagen.
Onwillekeurige bewegingen, tics	Verminder, of - wanneer het aanhoudt - stop de medicatie. Overweeg een alternatief (bv. clonidine) als de symptomen hevig zijn. Overweeg als primaire diagnose het syndroom van Gilles de la Tourette.
Spontaniteitverlies	Overweeg de dosering te verlagen.
Dystorie, agitatie, angst	Overweeg comorbiditeit als oorzaak. Verminder of stop de medicatie. Stop wanneer een psychose of een bipolaire stoornis wordt vermoed: behandel die stoornis eerst.
Hyperactiviteit	Stimulantia kunnen averechts werken en dus een toename van onrust en hyperactiviteit veroorzaken - te onderscheiden van non-respons. Stop de stimulantia.
'Gedrags-rebound' na laatste dosis	Verminder de laatste dosis van de dag of spreid de middagdosing. Overweeg langwerkend methylfenidaat of dexamfetamine.

Wetenschappelijke onderbouwing:

De gegevens over de bijwerkingen van stimulantia komen vooral uit effectiviteitsonderzoeken met methylfenidaat. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van psychostimulantia in korte-termijnonderzoeken zijn van lichte aard: slaapstoornissen, verminderde eetlust, buikpijn, hoofdpijn (²¹) en een geringe, klinisch niet-significante verhoging van bloeddruk en hartfrequentie (²⁷⁰; ¹⁶¹). Hypertensie wordt specifiek bij Afro-Amerikaanse adolescenten beschreven (⁵⁷). In de klinische praktijk wordt soms gedragsrebound na een dosis gezien, echter dit is in onderzoek moeilijk objectificeerbaar gebleken. Minder vaak komen voor: angst, prikkelbaarheid en neiging tot huilen - met name bij dexamfetamine (²²). Sommige bijwerkingen kunnen, na verdere analyse, mogelijk de onderliggende ADHD-conditie vertegenwoordigen (²⁴), bijvoorbeeld de inslaapproblemen (²⁶). De meeste kortetermijnbijwerkingen zijn dosisafhankelijk en per kind verschillend. Over het algemeen verminderen ze 1 - 2 weken na het starten met de behandeling en verdwijnen ze wanneer de behandeling wordt gestopt of wanneer de dosis wordt verminderd. Bijwerkingen worden meer gezien bij kleuters (¹²²; ¹³⁴), kinderen met een verstandelijke handicap (¹²²) en bij kinderen bij wie de primaire diagnose een andere is dan ADHD (bijvoorbeeld autismespectrumstoornissen) (¹²⁶). De aanwezigheid van (het risico van) tics is in het verleden wel genoemd als contra-indicatie voor stimulantia, in verband met het mogelijk luxeren van een ticstoornis, maar dit is inmiddels onkracht (²⁶²; ¹⁷⁸). De klinische ervaring is dat tics bij sommige kinderen wel kunnen toenemen. Dit is echter reversibel, bijvoorbeeld als de dosering aangepast wordt. Bij de beoordeling van de langetermijnbijwerkingen is er al decennia lang ervaring met methylfenidaat. Twee bijwerkingen zijn nadrukkelijk onderzocht (¹⁴³).

- Groei: Kinderen met ADHD die behandeld worden met stimulantia vertonen een iets tragere lengtegroei ten opzichte van leeftijdsgenoten. Dit wordt op latere leeftijd grotendeels - maar niet geheel - ingehaald (¹⁹⁹). Incidenteel is er een klinisch relevante groeivertraging die noopt tot stoppen met de medicatie.
- Verslaving: Onbehandelde kinderen met ADHD lopen op de langere termijn een verhoogd risico van alcohol- en drugsmisbruik en -verslaving. Bij retrospectief onderzoek werd bij adolescenten en volwassenen met ADHD die als kind met stimulantia behandeld waren een verlaagd risico van verslaving gevonden vergeleken met dat van onbehandelde patiënten (²⁷¹).

Tabel: Bijwerkingen van psychostimulantia en hun behandelopties

Bijwerkingen	Behandelopties
Anorexia, misselijkheid, gewichtsafname	

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

	Zorgvuldig monitoren door middel van het vastleggen van lengte en gewicht in een groeicurve. Medicatie innemen tijdens of net na de maaltijd. Tussendoortjes en calorierijke supplementen geven. Eventueel dosering verlagen. Overweeg atomoxetine.
Groeiproblemen	Zie bovenstaande. Wanneer er een significant probleem ontstaat (groeicurve!) dan medicatie stoppen. Overweeg atomoxetine.
Slaapproblemen	Verlaag de dosering. Vervroegen van de laatste dosis. Overweeg een ander doseringsschema met een lage late-middag-dosering (Kent e.a., 1995). Overweeg additie van een lage dosis clonidine in de avond (Wilens e.a. 1999). Overweeg atomoxetine. Er zijn aanwijzingen voor werkzaamheid van Melatonine voor slaapproblemen bij kinderen (Smits e.a., 2003) (met gedragsproblemen) (Tjon Pian Gi e.a., 2003), maar melatonine is niet geregistreerd en veiligheid op de lange termijn is niet bewezen (Owens e.a., 2003).
Duizeligheid en hoofdpijn	Controleer de bloeddruk, zorg dat de medicatie wordt ingenomen tijdens de maaltijd en moedig aan tot veel drinken. Eventueel dosering verlagen.
Onwillekeurige bewegingen, tics	Verminder, of - wanneer het aanhoudt - stop de medicatie. Overweeg een alternatief (bv. clonidine) als de symptomen hevig zijn. Overweeg als primaire diagnose het syndroom van Gilles de la Tourette.
Spontaniteitverlies	Overweeg de dosering te verlagen.
Dysforie, agitatie, angst	Overweeg comorbiditeit als oorzaak. Verminder of stop de medicatie. Stop wanneer een psychose of een bipolaire stoornis wordt vermoed; behandel die stoornis eerst.
Hyperactiviteit	Stimulantia kunnen averechts werken en dus een toename van onrust en hyperactiviteit veroorzaken - te onderscheiden van non-respons. Stop de stimulantia.
'Gedrags-rebound' na laatste dosis	Verminder de laatste dosis van de dag of spreid de middagdosing. Overweeg langwerkend methylfenidaat of dexamfetamine.

Conclusies:

Niveau 2	De bijwerkingen van methylfenidaat zijn niet ernstig en over het algemeen reversibel.
Niveau 3	De enige potentieel irreversibele bijwerking is groeivertraging en deze is op groepsniveau niet klinisch relevant. C MTA, 2004b ¹⁹⁹
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen voor een beschermend effect ten aanzien van middelenmisbruik door behandeling met stimulantia. C Wilens e.a., 2003 ²⁷¹
Niveau 2	Voor sommige subgroepen (kleuters, kinderen met een verstandelijke handicap, kinderen met een primair andere diagnose) is de kans op bijwerkingen verhoogd. B Handen e.a., 1991 ¹³³ ; Handen e.a., 1999 ¹³⁴ ; Handen e.a., 2000 ¹³⁶ C Ghuman e.a., 2001 ¹²²

Overige overwegingen:

Bijwerkingen worden nadrukkelijk genoemd als reden om met de behandeling te stoppen en uit te wijken naar een alternatieve behandeling (cliëntenperspectief). De werkgroep heeft een tabel opgesteld: Bijwerkingen van psychostimulantia en hun behandelopties.

4.4.4.1 Instelling en dosering stimulantia

Aanbevelingen:

Bij het instellen op methylfenidaat beveelt de werkgroep het volgende aan:

- Start met 2 of 3 x 5 mg/dag, bij kinderen jonger dan 6 jaar met 2 maal daags 2,5 mg (equivalent met ongeveer 0,30 mg/kg/dosis).
- Er is enige voorkeur voor een schema van 3 maal daags, 7 dagen per week, waarbij de laatste dosis lager is dan de voorafgaande (bijvoorbeeld de helft).
- Opbouwen gebeurt in stappen van per week 5 mg/dag omhoog
- Opbouwen gebeurt op geleide van effect en bijwerkingen.
- Als maximumdosering wordt 60 mg per dag genoemd, hoewel de dagdosis voor zwaardere kinderen hoger zal uit kunnen vallen. Ook 2 mg/kg/dag wordt genoemd.
- Gebruik een adequate vragenlijst voor de beoordeling van het effect.
- Informatie van school is belangrijk voor het beoordelen van het effect.

De werkgroep beveelt aan om zorgvuldig te zoeken naar een voor het kind adequate dosis.

De werkgroep meent dat het met behulp van placebo instellen (N=1-trials) een meerwaarde heeft, maar om praktische redenen niet altijd toepasbaar is.

Het verdient in ieder geval aanbeveling om van tevoren aandacht te besteden aan het te verwachten effect, het te verwachten uitblijven van effect op bepaalde klachten, de bijwerkingen, de wijze van instellen, en begeleiding bij de medicatie. Ook dient de te verwachten duur van de medicamenteuze behandeling aan de orde te komen. Er dient regelmatig aandacht besteed te worden aan vragen, beleving en gedachten van ouders en kind over de medicatie.

Wetenschappelijke onderbouwing:

Over de dosering is in de literatuur nog geen goede overeenstemming te vinden. Zo is niet bewezen of een dosering aan de hand van het gewicht effectiever is. In de MTA wordt daarom beargumenteerd om te kiezen voor het titreren met vaste doseringen en op geleide van het effect (¹²³). Een nadeel hiervan kan zijn dat jonge kinderen aan relatief hoge doses worden blootgesteld. Een opgave in mg/kg/dag is daarom vooral een indicatie of men hoog of laag doseert.

De startdosis van methylfenidaat bij kinderen van 6 jaar en ouder is 2 of 3 maal 5 mg per dag bij kinderen jonger dan 6 jaar 2 maal 2,5 mg daags (ongeveer 0,30 mg/kg/dosis). Daarna wordt de dosering per week verhoogd met 5 mg/dag op geleide van het effect en de bijwerkingen. Een dosering van 0,7 mg/kg/dosis wordt als hoog beschouwd. Door het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een maximale dosering van 60 mg per dag (of 2 mg/kg/dag) aangehouden. (²⁸⁰). De benodigde dosis kan echter individueel sterk verschillen. In de praktijk kan men dus voor kinderen boven de 30 kg boven de 60 mg per dag uitkomen. Bij dexamfetamine kan voor de dosering uitgegaan worden van de helft van de dosering zoals bij methylfenidaat. In verband met de langere halfwaardetijd kan een tweemaal daagse dosering voldoende zijn. (⁴⁷)

Methylfenidaat-OROS:

Bij kinderen reeds ingesteld op methylfenidaat:

- indien 3 maal daags 5 mg, 's ochtends 18 mg OROS
- indien 3 maal daags 10 mg, 's ochtends 36 mg OROS
- indien 3 maal daags 15 mg, 's ochtends 54 mg OROS
- indien 3 maal daags 20 mg, 's ochtends 72 mg OROS

Bij kinderen die nog niet eerder waren ingesteld op methylfenidaat begint men met 18 mg per dag en wordt op geleide van het effect de dosering verhoogd.

De meeste kinderen (het is niet te voorspellen welke) blijken meer dan de laagste dosering methylfenidaat nodig te hebben. In het MTA-onderzoek werd een betere respons verkregen doordat bij alle kinderen ook hogere doseringen werden geprobeerd om een optimaal effect te verkrijgen (²⁶⁶). Monitoring en geregelde bijstelling van de dosering is van belang en is ook van duidelijke invloed op het uiteindelijke effect (²⁶⁶).

Men neigt ertoe om kinderen in het begin al in te stellen op een driemaal daagse dosering. Dit om ook in de middag van een positief effect op de sociale interactie en het gedrag te profiteren. Ook in het MTA-onderzoek is voor een dergelijk behandelingschema gekozen in de gecontroleerde medicatieconditie (¹²³; ¹²⁷). In de MTA studie werd bij een driemaal daagse dosering de laatste dosis gehalveerd. (Bijv. 10-10-5 mg per dag.). Het is de klinische ervaring dat sommige kinderen een nog frequentere dosering nodig hebben (bijv. 4 of 5 maal daags).

Men is van mening dat het beter is om kinderen medicatie door te laten gebruiken in het weekeinde en in de vakanties, omdat ook dan de symptomen tot beperkingen kunnen leiden. Een onderzoek laat echter zien dat onderbrekingen in het weekeinde leiden tot minder bijwerkingen bij een gelijkblijvende effectiviteit (¹⁵⁵).

In het MTA-onderzoek waren de resultaten van medicamenteuze behandeling bij de groep met de geprotocolleerde behandeling duidelijk beter dan die in de groep met standaardbehandeling. Een optimale begeleiding verbetert de resultaten van medicamenteuze behandeling met stimulantia: driemaal daags doseren, doorgebruiken in het weekeinde en in de vakanties, maandelijks controles van een half uur tijdens het instellen, het gebruik van een strategie voor het vinden van de beste dosering en maatregelen om de therapietrouw te verbeteren (¹⁵³ ¹⁵⁴).

5.1.2.e
16. 10. 2015

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

In de literatuur worden belangrijke positieve effecten beschreven van de N=1-trial (het 'placebogecontroleerd instellen' van methylfenidaat). Hierbij wordt gedurende een aantal weken afwisselend actieve stof in opklimmende (meestal twee) doseringen en placebo aan het kind voorgeschreven. De omgeving van het gezin en eventueel zelfs de behandelaar zijn onwetend van wat er wordt voorgeschreven. Het voordeel is dat het gezin duidelijker het nut kan zien, en ook dat er een betere dosistitratie plaatsvindt (¹⁸⁵ - ¹⁸⁶).

Meer uitleg, het gebruik van vragenlijsten voor ouders en leerkrachten en kortere intervallen tussen de controlebezoeken hebben positieve effecten op de effectiviteit op de middellange termijn. (¹³²).

Een algemene indruk van het effect alléén is geen betrouwbare maat (¹⁸⁷). Het beoordelen van het effect kan het beste geschieden met een geschikte vragenlijst, zoals de AVL (ADHD vragenlijst), de klinische indruk en het interview met ouders. De Daily Report Card is een schema waarin de indruk van ouders en leerkracht, en evt de jongere zelf dagdeel over een aantal voorafgekozen symptomen met een cijfer per kan worden vastgelegd. Dit kan een belangrijke hulpmiddel zijn bij de effectevaluatie en de dosering. Bij een driemaal daagse dosering is ook de meting van het effect binnen één dag (bv. met een betrouwbare vragenlijst) zinvol (¹²⁷).

Bij de gebruikelijke behandeling met methylfenidaat beschrijven leerkrachten sterkere effecten dan ouders (¹²⁷). Ouders kunnen echter beter over de bijwerkingen rapporteren dan leerkrachten (¹²⁷).

De informatie van de school is naast de mening van de ouders bij de beoordeling van het effect van groot belang (ook vanuit het cliëntenperspectief wordt het meewegen van de informatie van school als belangrijk genoemd).

Conclusies:

Niveau 3	Een behandeling met medicatie, na een geprotocolleerde wijze van instellen, waarbij eens per maand follow-up, gebruikmakend van informatie van ouders én school en geschikte vragenlijsten blijkt effectief te zijn.
	C Jensen e.a., 2001 ¹⁵³ - ¹⁵⁴ ; Greenhill e.a., 2001 ¹²⁷ ; Hazell e.a., 1999 ¹³⁹

Overige overwegingen:

Het is van groot belang dat vóór het starten met medicatie de ouders en - zo mogelijk - het kind goed worden voorgelicht over de behandelopties (cliëntenperspectief). De medicatie moet langdurig zo goed mogelijk worden ingenomen en daarvoor is maximale samenwerking met patiënt en gezin van groot belang. In ieder geval verdient het aanbeveling aandacht te besteden aan: het te verwachten effect, het te verwachten uitblijven van effect op bepaalde klachten, de bijwerkingen, de wijze van instellen, en begeleiding bij de medicatie. Ook dient de te verwachten duur van de medicamenteuze behandeling aan de orde te komen. Er kan geen bepaalde duur kan worden voorzien, maar is het van belang om dit te bespreken en het is ook van belang om afspraken te maken over hoe de effectiviteit op de lange termijn zal worden beoordeeld (bv. door het tijdelijk stoppen van medicatie, eens per jaar). Er dient regelmatig aandacht besteed te worden aan vragen, beleving en gedachten van ouders en kind over de medicatie (cliëntenperspectief).

De werkgroep meent dat het met behulp van placebo instellen (N=1 trials) een meerwaarde kan hebben, bijvoorbeeld om de acceptatie van medicatie te verbeteren of om de juiste dosering vast te stellen. Omdat deze methode omslachtiger is wordt deze niet als standaard geadviseerd.

4.4.4.2/3 Controles en aanpassing van dosering/Specifieke controles**Richtlijntekst:**Specifieke controles

De werkgroep gaat hier in op de waarde van eventuele specifieke controles voor kinderen met ADHD die medicatie krijgen. Zij baseert zich hierbij ook op de beschreven bijwerkingen.

Voor de 'algemene' diagnose en controle van de fysieke toestand van kinderen met ADHD zie hoofdstuk 3, *Signalering en diagnostiek*.

Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt aan dat de medicamenteuze behandeling met stimulantia wordt gegeven door een arts met kennis van en ervaring met deze problematiek.

De somatische controles inclusief de beoordeling van therapietrouw en het voorschrijven van herhalingsreceptuur kunnen eventueel door de huisarts worden uitgevoerd.

Frequenter (bijvoorbeeld maandelijks) controles verhogen de effectiviteit, mogelijk via toegenomen therapietrouw en betere monitoring van effect en bijwerkingen. Dit is zeker aan te bevelen bij een nieuw in te stellen behandeling.

Adequaat ingestelde kinderen moeten minimaal eens per half jaar gezien worden door een arts met kennis en ervaring met deze problematiek om het effect van de medicatie te beoordelen, de dosering eventueel aan te passen en te beoordelen of de medicatie gestopt kan worden.

Specifieke controles

De werkgroep adviseert voor het instellen - naast de anamnese zoals in het hoofdstuk diagnostiek, ook naar cardiologische klachten te vragen alsmede de cardiologische familieanamnese

De werkgroep adviseert vóór en eenmaal na het instellen bloeddruk en polsmaat te meten.

Titel: Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen (1.0)

De werkgroep adviseert vóór het instellen en daarna eenmaal per jaar gewicht en lengte in een groeicurve in te vullen, om afwijkingen tijdig te signaleren.

Het vastleggen van de aanwezigheid en ernst van tics kan helpen deze in een later stadium te beoordelen.

Een ECG, bloed- en ander laboratoriumonderzoek zijn naar het oordeel van de werkgroep niet nodig bij de behandeling met stimulantia.

Wetenschappelijke onderbouwing:

De resultaten van medicamenteuze behandeling binnen een protocol zijn duidelijk beter dan 'care as usual', zo blijkt uit het MTA-onderzoek (¹⁵³ ¹⁵⁴). Het is beschreven dat als de zorg bij ADHD door gespecialiseerde artsen verstrekt wordt, deze meer conform de richtlijnen plaatsvindt (¹⁹³).

Specifieke controles

Stimulantia veroorzaken op groepsniveau een lichte, klinisch niet-significante verhoging van de hartfrequentie en de bloeddruk (²⁷³ ; ¹⁶¹). Hypertensie wordt specifiek bij Afro-Amerikaanse adolescenten beschreven (⁵⁷). Er bestaan casuïstische mededelingen over acute hartdood, in combinatie met clonidine, maar er wordt betwijfeld of methylfenidaat hierin een factor was (¹³¹). De American Heart Association adviseert het meten van bloeddruk en polsfrequentie bij het instellen (als uitgangspunt) en bij follow-up, maar niet het maken van ECG's (¹³¹). Hoewel er geen aanwijzingen zijn voor een rol van stimulantia in het veroorzaken van fatale ritmesstoornissen wordt - met de mogelijkheid op gebruik van andere psychofarmaca in de toekomst - aanbevolen om een gerichte cardiologische anamnese te doen (cardiologische problemen als syncope, hartkloppingen), inclusief een familieanamnese op gevallen van onverklaarde plotselinge hartdood of aangeboren doofheid (er is een associatie van het verlengde QT-syndroom met congenitale doofheid).

Kinderen met ADHD die met stimulantia behandeld worden, kunnen een iets tragere lengtegroei vertonen vergeleken met hun leeftijdsgenoten. Dit wordt op latere leeftijd grotendeels - maar niet geheel - ingehaald (¹⁹³). Incidenteel kan een klinisch relevante groeivertraging voorkomen die noopt tot stoppen met de medicatie. Om dit te kunnen vaststellen is het invullen van de groeigegevens op een Groeidiagram nodig. Daarvoor is het noodzakelijk om meerdere groeipunten te hebben: bij het instellen op medicatie en tijdens de follow-up. De Groeidiagrammen zijn tot stand gekomen op basis van gegevens uit de Vierde Landelijke Groeistudie die TNO en LUMC in 1997 hebben gedaan en zijn te bestellen bij Uitgeverij Bohn Stafleu Van Loghum, (<http://www.bslnl.nl>)

De aanwezigheid van (het risico van) tics is in het verleden wel genoemd als contra-indicatie voor stimulantia, in verband met het mogelijk luxeren van een ticstoornis, maar dit is inmiddels ontkracht (²⁶³ ; ¹⁷⁸). De klinische ervaring is dat tics bij sommige kinderen wel kunnen toenemen. Dit is echter reversibel, bijvoorbeeld als de dosering aangepast wordt. Om dit te kunnen volgen lijkt het raadzaam bij het instellen en later naar tics te vragen.

In de al bestaande richtlijnen wordt laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek niet nodig geacht, tenzij op andere (bijv. diagnostische) indicatie.

Conclusies:

Niveau 4	In ADHD gespecialiseerde artsen bieden zorg die meer conform de richtlijn is. D Miller, 1999 ¹⁹³
----------	--

Specifieke controles

Niveau 2	Stimulantia veroorzaken lichte, klinisch niet-significante verhogingen van de hartfrequentie en de bloeddruk. Er zijn geen aanwijzingen voor ernstige cardiale problemen bij het gebruik van stimulantia. A2 Kelly e.a., 1988 ¹⁵¹ ; Brown & Sexton, 1989 ⁵⁷
Niveau 3	Kinderen met ADHD die met stimulantia behandeld worden, kunnen een iets tragere lengtegroei vertonen vergeleken met hun leeftijdsgenoten. C MTA, 2004b ¹⁹⁹
Niveau 2	Psychostimulantia kunnen van invloed zijn op een bestaande ticstoornis. Deze effecten worden als reversibel beschouwd.
Niveau 4	Er bestaat internationale consensus over het meten en volgen van lengte, gewicht bij de behandeling met stimulantia. Tevens over het meten van de bloeddruk en polsfrequentie bij het instellen op stimulantia.
Niveau 4	Er bestaat internationale consensus over het afnemen van een gerichte anamnese naar tics en cardiologische problemen.
Niveau 4	Er bestaat internationale consensus dat een ECG, beeldvormend onderzoek en laboratoriumonderzoek niet nodig zijn bij het instellen en monitoren van de behandeling met psychostimulantia.

Overige overwegingen:**Specifieke controles**

In de dagelijkse praktijk kan het meten van de bloeddruk bij opgewonden, angstige of onrustige kinderen leiden tot onbetrouwbare metingen

4.5 Tricyclische antidepressiva als behandeling van ADHD

Aanbevelingen:

De werkgroep meent dat nortriptyline soms als derde keuze kan gelden, echter met inachtneming van bijwerkingen. Het therapeutisch venster waarbuiten potentieel ernstiger bijwerkingen kunnen optreden is smal.

Wetenschappelijke onderbouwing:

Er is een theoretische onderbouwing van de effectiviteit van noradrenerge stoffen als behandeling van ADHD (³⁶; ³⁷; ²¹⁶). Zo is de werkzaamheid op korte termijn aangetoond voor desipramine in zes - weliswaar kleine - onderzoeken (¹⁵²; ³⁸). Deze onderzoeken waren bij kinderen met ADHD-symptomen en comorbide tics (²⁴⁰; ²⁴⁷). Nortriptyline bleek in één gecontroleerd onderzoek werkzaam (²¹⁹). De werkzaamheid van imipramine werd niet onomstotelijk aangetoond in drie onderzoeken (¹⁵²). De werkzaamheid op de lange termijn is van geen enkel tricyclisch antidepressivum voldoende onderzocht (¹⁵²).

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van tricyclische antidepressiva zijn de parasympaticolytische effecten en de (anti-noradrenerge) effecten op het hartvaatsysteem. Bij kinderen zijn meerdere gevallen van acute hartdood beschreven die (geheel of gedeeltelijk) konden worden toegeschreven aan desipramine (¹³¹).

Bijwerkingen en eventuele toxiciteit zijn deels gekoppeld aan bloedspiegelwaarden. Er is sprake van een relatief smal therapeutisch venster.

Antidepressiva kunnen bij volwassenen een manie luxeren bij een latente bipolaire stoornis (zie bv. ⁵¹). Bij kinderen is niet bekend of deze bijwerking kan optreden.

Qua interacties moet rekening gehouden worden met een potentiërend effect bij andere sederende medicatie (bv. benzodiazepinen, antipsychotica, clonidine) en op het hart en de circulatie (clonidine, antipsychotica).

Dosering en monitoring

Als dosering voor nortriptyline wordt maximaal 2 mg/kg/dag aangehouden. Voor imipramine is de werkzaamheid niet aangetoond. In een consensusdocument wordt aanbevolen om altijd een gerichte cardiologische anamnese te doen (¹³¹) (cardiologische problemen als syncope, hartkloppingen), inclusief een familieanamnese op gevallen van onverklarte plotselinge hartdood of aangeboren doofheid (er is een associatie van het verlengde QT-syndroom met congenitale doofheid).

Tevens dient gelet te worden op comeditatie, vóór en tijdens het gebruik van een tricyclisch antidepressivum.

Een ECG voor en na instellen is van belang, alsmede het monitoren van bloeddruk en polsfrequentie. In de praktijk zal al snel een kindercardiologisch consult worden aangevraagd (¹³¹).

Conclusies:

Niveau 3	Er is wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van tricyclische antidepressiva als behandeling van kinderen met ADHD. C Biederman & Spencer, 1999 ³⁶ ; Biederman & Spencer, 2000 ³⁷ ; Pliszka e.a., 1996 ²¹⁶ ; Jadad e.a., 1999 ¹⁵² .
Niveau 1	Er zijn aanwijzingen dat tricyclische antidepressiva effectief zijn bij comorbide tics en angst. A2 Singer e.a., 1995 ²⁴⁰ ; Spencer e.a., 2002 ²⁴⁷ .
Niveau 3	Het therapeutisch venster van tricyclische antidepressiva is smal en er zijn potentieel ernstige bijwerkingen. C Gulgesell e.a., 1999 ¹³¹ .

Overige overwegingen:

Nortriptyline is het enige in Nederland verkrijgbare tricyclische middel waarvoor momenteel bewijs bestaat voor werkzaamheid bij ADHD. Het best onderzochte tricyclische antidepressivum desipramine is in Nederland niet meer verkrijgbaar.

Bijlage 6

C B G

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Home

Geneesmiddeleninformatiebank

Zoeken

Zoekresultaat

2 producten gevonden die voldoen aan uw zoekopdracht: **dexamfetaminesulfaat**Sorteer resultaten
op:

Productnaam (oplopend)

Resultaten per
pagina:

10

Zoek

Registratienummer

Productnaam

ATC

Werkzame stof

▼ RVG 110336

Amfexa 5 mg tabletten
[f?p=111:3:0:SEARCH:NO:
P0_DOMAIN,P0_LAN
G,P3_RVG1:H,NL,11033
6]N06BA02 -
Dexamfetamine

DEXAMFETAMINESULFAAT

RVG 115446

Dexamfetaminesulfaat
DMB 5 mg, tabletten
[f?p=111:3:0:SEARCH:NO:
P0_DOMAIN,P0_LAN
G,P3_RVG1:H,NL,11544
6]N06BA02 -
Dexamfetamine

DEXAMFETAMINESULFAAT

* nieuw product t.o.v. 5-10-2015 (bijlage 1)

AMFEXA TABLET 5MG

G-Standaard Handelsproducten > A > AMEDA-AMIKA

Bylage 7

nieuw geregistreerd product niet beschikbaar

Buiten reikwijdte

Bijlage 7: 20171123 Brief DCB met aanvullende documentatie

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd	
Nr.	DEP
Ingenomen 27 NOV 2017	PARAAF 100018
Relatie	d.d.
Melding	

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd i.o.
t.a.v. de weledelgestrenge heer

5.1.2.e
Postbus 2518
6401 DA HEERLEN

Oldenzaal, 23 november 2017.

Ons kenmerk: Dexamfetaminesulf tab 2017-002

Uw kenmerk: 2017-2042145 TZ/rdj

Betreft: Collegiale doorlevering van dexamfetamine sulfaat tabletten

Geachte 5.1.2.e,

Op 20 november jl. heeft uw collega 5.1.2.e telefonisch contact met ons opgenomen naar aanleiding van de eerder door ons op uw vordering aangeleverde informatie inzake dexamfetamine sulfaat. In dat gesprek heeft zij (namens u) aanvullende gegevens en documenten gevorderd.

Op 13 september 2017 hebben wij u het voor de beoordeling van de vervangbaarheid en rationaliteit relevante onderdeel van het productdossier toegezonden.

Bijgaand zenden wij u conform onze verplichting de (aanvullende) gevorderde gegevens en documenten, te weten de andere onderdelen van het productdossier.

Zekerheidshalve merken wij op dat ook deze gevorderde en verstrekte gegevens vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens en concurrentiegevoelige informatie betreffen en dus vertrouwelijk worden verstrekt. Wij gaan ervan uit dat u, de Inspectie alsook het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de toegestuurde gegevens vertrouwelijk zullen behandelen en niet (integraal) zullen verstrekken en/of publiceren, naar wij aannemen ook niet aan degene van wie het signaal afkomstig is of naar aanleiding van een Wob-verzoek.

Bereidingsapotheek Oldenzaal B.V.
P.O.Box 1571
3620 BB Oud-Beijerland
the Netherlands

tel 5.1.2.e
iban NL18RABO 0157 404 250
kvk 08191746
btw NL820 558 953 B01

Tot slot herhalen wij volledigheidshalve ons eerdere verzoek om een afschrift van het (evt. geanonimiseerde) signaal. Zien wij het juist, dan hebben wij hier nog geen reactie op mogen ontvangen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Vanzelfsprekend zijn wij zo nodig bereid tot het geven van een nadere toelichting en beantwoording van vragen.

Met vriendelijke groet,
Namens Apotheek De Collegiale Bereiding

5.1.2.e



Bijlagen:

Productdossier Dexamfetaminesulfaat 2,5 mg tablet art nr 54262
Productdossier Dexamfetaminesulfaat 2,5 mg tablet art nr 54263

Buiten reikwijdte

Bijlage 8: 20171123 Bijlage productinformatie bij brief DCB

Bijsluiter



BIJSLUITER

DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tablet

Lees de hele bijsluiter goed voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dexamfetaminesulfaat en waarvoor wordt dit geneesmiddel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit geneesmiddel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit geneesmiddel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dexamfetaminesulfaat en waarvoor wordt dit geneesmiddel gebruikt?

Dexamfetaminesulfaat is een stimulerend geneesmiddel en wordt gebruikt voor de behandeling van aandachtstekort stoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen. Dit geneesmiddel vermindert de symptomen van ADHD en zorgt daardoor voor meer rust en verbetert het concentratievermogen. Dexamfetaminesulfaat wordt vaak pas gebruikt als methylfenidaat niet goed werkt.

Dit geneesmiddel wordt ook gebruikt bij narcolepsie (aanvallen van onbedwingbare slaap) bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen. Dexamfetamine voorkomt slaapaanvallen.

Heeft u andere ziektebeelden? Vraag uw arts uitleg waarom hij dit geneesmiddel voorschrijft.

2. Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u een aandoening aan hart of bloedvaten heeft of heeft gehad.
- Als u een tumor van de bijnier heeft (feochromocytoom).
- Als u een eetprobleem heeft met gebrek aan eetlust (anorexia nervosa).
- Als u een ernstige geestelijke aandoening heeft, zoals een persoonlijkheidsstoornis (schizofrenie, borderline), ernstige depressie of manie.
- Als u ernstige angst of spanning heeft.
- Als u een verhoogde oogboldruk (glaucoom) heeft.
- Als u een te snel werkende schildklier heeft.
- Als u verslaafd bent aan alcohol of drugs.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel?

- Als u zenuwaanvallen (toevallen, stuipen, epilepsie) heeft of heeft gehad.
- Als u zenuwtrekkingen ('tics') heeft of als dit in de naaste familie voorkomt (bijvoorbeeld het syndroom van Gilles de la Tourette).
- Als u een nierziekte heeft.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tabletten nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden nog gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen of voedingssupplementen die u zonder voorschrift kunt kopen.

Een wisselwerking kan optreden met de volgende geneesmiddelen:

- MAO-remmers (moclobemide, tranylcypromine). Combinatie met deze geneesmiddelen kan zorgen voor een plotselinge stijging van de bloeddruk.
- Geneesmiddelen tegen depressie of andere geestelijke aandoeningen, geneesmiddelen tegen epilepsie of de antistollingsmiddelen acenocoumarol en fenprocoumon. Dexamfetaminesulfaat kan de effecten van deze geneesmiddelen versterken.
- Ritonavir en disulfiram.
- Acetazolamide en natriumwaterstofcarbonaat. Deze geneesmiddelen kunnen de effecten van Dexamfetaminesulfaat versterken.
- Geneesmiddelen die invloed hebben op de bloeddruk, zoals geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk, anaesthetica die bij een operatie worden gebruikt en bepaalde hoest- en verkoudheidsgeneesmiddelen.

Raadpleeg in deze gevallen uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Alcohol kan de effecten van Dexamfetamine versterken. Drink daarom geen alcohol bij het gebruik van dit geneesmiddel.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel kan een schadelijke werking hebben op het ongeboren kind. Dexamfetaminesulfaat gaat over in de moedermelk. Geef daarom bij gebruik van dit geneesmiddel geen borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dexamfetamine kan het reactievermogen beïnvloeden. Houd hiermee rekening bij deelname aan het verkeer en bedienen van machines. Houd ook rekening bij sport en spel als dit geneesmiddel door een kind wordt gebruikt.

DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tabletten bevat lactose

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u deze stof niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit geneesmiddel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

Bij narcolepsie:

Kinderen van 6 tot 12 jaar: startdosering 5 mg per dag. De dosering kan per week met 5 mg worden verhoogd tot een goed effect is bereikt.

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: startdosering 10 mg per dag. De dosering kan per week met 10 mg worden verhoogd tot een goed effect is bereikt. De maximale dosering is 60 mg per dag.

De dagdosering wordt verdeeld over 2 tot 4 toedieningen per dag. Volg hiervoor het advies van uw arts.

Bij ADHD:

Kinderen 3 t/m 5 jaar: startdosering 2,5 mg per dag. De dosering kan per week met 2,5 mg worden verhoogd tot een goed effect is bereikt. De maximale dosering is 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Kinderen vanaf 6 jaar: startdosering 5 mg 1 - 2 keer per dag. De dosering kan per week met 5 mg worden verhoogd tot een goed effect is bereikt, meestal 2 keer per dag 5 - 15 mg of 3 keer per dag 5 - 10 mg. De maximale dosering is meestal 20 mg maar soms 40 mg per dag.

Volwassenen: startdosering 5 mg 2 keer per dag. De dosering kan per week worden verhoogd tot een goed effect is bereikt. De maximale dosering is 60 mg per dag.

Wijze van innemen:

Neem DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tabletten tijdens, net na een maaltijd of met wat voedsel in. U vermindert daarmee de kans op maagklachten.

De tabletten dienen tegelijk met de maaltijden te worden ingenomen. De laatste dosis dient, over het algemeen, niet te laat na de lunch te worden ingenomen, om problemen bij het in slaap vallen te voorkomen. Bij slikproblemen kan de tablet in tweeën gedeeld worden om het innemen te vergemakkelijken.

Heeft u te veel van dit geneesmiddel gebruikt?

Als u teveel DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tabletten heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit geneesmiddel te gebruiken?

Als u een dosis bent vergeten te gebruiken, neem de dosis alsnog zo snel mogelijk in. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en ga verder met uw normale doseringsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit geneesmiddel

Overleg altijd met uw arts, als u eerder wilt stoppen met dit geneesmiddel dan wat de arts heeft aangegeven.

Wanneer de behandeling met DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg en 2,5 mg tabletten voortijdig wordt gestaakt, kunnen de oorspronkelijke klachten terugkeren of ontweningsverschijnselen ontstaan.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u één van onderstaande bijwerkingen krijgt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts:

- Onregelmatige hartslag (hartkloppingen) of een hartaanval
- Onverklaarbaar flauwvallen, pijn in de borstkas, kortademigheid (dit kunnen tekenen zijn van hartproblemen)
- Veranderingen in stemming of persoonlijkheid, zoals ongewone gedachten, of bewegingen, ongewoon gedrag of het zien van dingen die er niet zijn
- Ongewoon opgewonden, overactief en ongeremd gevoel (manie)
- Epileptische aanvallen
- Plotselinge koorts, zeer hoge bloeddruk en ernstige stuipaanvallen
- Bloedafwijkingen, te merken aan vaker optreden van infecties of blauwe plekken
- Bloed in de urine
- Spierspasmen (die u niet kunt beheersen) in uw ogen, hoofd, nek, lichaam en zenuwstelsel - door een tijdelijk gebrek aan bloedtoevoer naar de hersenen
- Verlamming, problemen met beweging en zicht en spraakmoeilijkheden (dit kunnen tekenen zijn van problemen met de bloedvaten in uw hersenen)
- Vervelling van de huid of roodpaarse vlekken op de huid

- Allergische reactie, zoals uitslag, jeuk, galbulten of netelroos op de huid, zwelling van het gezicht, de lippen, tong of andere lichaamsdelen, kortademigheid

Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen:

- Hoofdpijn, een zenuwachtig gevoel en slapeloosheid komen vaak voor
- Maag-darmklachten, zoals misselijkheid, buikpijn en obstipatie
- Verlies van eetlust of minder eetlust
- Duizeligheid, lusteloosheid, zich slap voelen
- Wazig zien, verwijde pupillen
- Droge mond, droge ogen
- Hoge temperatuur (koorts) en overmatig transpireren
- Hoge bloeddruk, snelle hartslag
- Hoesten en keelpijn
- Dunner worden of uitval van haar
- Tintelende, prikkelende of gevoelloze huid, vooral gevoelloosheid in vingers en tenen, tintelingen en kleurverandering (van wit naar blauw en dan rood) als het koud is (fenomeen van Raynaud)
- Gespannen spieren, spierkrampen, spierpijn, spiertrekkingen en gewrichtspijn
- Zwelling van de borsten bij mannen
- Minder zin in seks en erectiestoornissen
- Bij langdurig gebruik: te hoge bloeddruk in de longslagaders (pulmonale arteriële hypertensie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen.

- Bij langdurig gebruik door kinderen: groeivertraging

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Het melden van bijwerkingen draagt bij aan de veiligheid van geneesmiddelen.

5. Hoe bewaart u dit geneesmiddel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u moet doen met geneesmiddelen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit geneesmiddel?

- De werkzame stof in dit geneesmiddel is Dexamfetaminesulfaat
- De andere stoffen in de 1 mg tabletten zijn lactose monohydraat, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, silicium dioxide en talk.
- De andere stoffen in de 1 mg tabletten zijn lactose monohydraat, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat en silicium dioxide.

Hoe ziet dit geneesmiddel eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

DEXAMFETAMINESULFAAT 1 mg tabletten zijn witte tot crèmekleurige ronde tabletten en 7 mm in doorsnee; ze hebben aan één kant een breukstreep. De tabletten zijn verpakt per 30 stuks in een tablettencontainer.

DEXAMFETAMINESULFAAT 2,5 mg tabletten zijn witte tot crèmekleurige ronde tabletten en 7 mm in doorsnee; ze hebben een breukstreep en aan één kant een incryptie met "DAE 2,5".

De tabletten zijn verpakt per 30 of 500 stuks in een tablettencontainer.

Fabrikant:

GMP Apotheek De Collegiale Bereiding
Hinmanweg 13
7575 BE Oldenzaal

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met uw apotheek.

Deze bijsluiter is voor het laatst aangepast in oktober 2016 door GMP Apotheek De Collegiale Bereiding.

Dit geneesmiddel is gemaakt door GMP Apotheek De Collegiale Bereiding en betreft een in Nederland niet-geregistreerde sterkte van dit geneesmiddel. Een geregistreerd geneesmiddel verdient altijd de voorkeur boven een niet-geregistreerd geneesmiddel. In dit geval is geen geregistreerde sterkte van dit geneesmiddel beschikbaar voor de behandeling die uw arts heeft voorgeschreven, daarom is voor u dit geneesmiddel in de apotheek bereid. Dit geneesmiddel voldoet aan de kwaliteitseisen zoals die ook voor geregistreerde geneesmiddelen gelden.

Buiten reikwijdte

Bijlage 9: 20171229 E-mail inspectie met verzoek aanvullende documentatie

5.1.2.e

Van: _Dienstpostbus IGJ GZH
Verzonden: vrijdag 29 december 2017 16:47
Aan: 5.1.2.e
CC: _Dienstpostbus IGJ GZH
Onderwerp: RE: Verzoek tot informatie ten aanzien van collegiaal doorleveren van Dexamfetamine sulfaat bereidingen 2017-2042145 5.1.2.e (VGR 2003127)

Geachte 5.1.2.e,

Hartelijk dank voor het toezenden van de volledige productdossiers. Hierbij stuur ik u de reactie van de inspectie op uw productdossiers in eerste aanleg:

Op 29 augustus jl. heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (hierna: de inspectie) u in het kader van haar onderzoek naar collegiale doorlevering van dexamfetamine bereidingen, verzocht te bevestigen dat u dexamfetamine bereidingen doorlevert en wanneer u daarmee bent aangevangen. Daarnaast heeft de inspectie om logistieke gegevens gevraagd en verzocht om de bijbehorende productdossiers te overleggen.

Op 13 september jl. respectievelijk 23 november jl. heeft u op bovenstaand verzoek gereageerd.

De door u toegezonden documentatie is nog niet volledig. De inspectie heeft aanvullende informatie nodig om haar onderzoek te kunnen voortzetten. Om te kunnen beoordelen of de doorlevering van de eigen bereiding dexamfetamine 5.1.1.c (Zlnr: 15654544), 5.1.1.c (Zlnr: 16211898) en 5.1.1.c (Zlnr: 16211901) volledig voldoet aan de gedragslijn, zoals beschreven in de Circulaire 'handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2016-01-IGZ en bijbehorende Annexen, vraagt de inspectie u de volgende informatie te overleggen en nader in te gaan op onderstaande vragen:

Indicatie

Als indicatie vermeldt u ADHD in de dossiers van beide sterktes waarbij een dosering wordt voorgesteld voor 5.1.1.c. In de goedgekeurde productinformatie (SmPC) van het geregistreerde product Amfexa 5 mg tabletten is de indicatie echter beperkt tot kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar. De inspectie verzoekt u aan te geven en te onderbouwen of er nog een inperking van de indicatie ADHD is voor het door u bereide product, zoals inperking van de leeftijdsgroep.

Als indicatie wordt in de bijsluiter in uw dossier naast ADHD eveneens narcolepsie beschreven. Deze indicatie staat echter niet in de SmPC van het geregistreerde product Amfexa. Ook bespreekt u deze indicatie verder niet in het productdossier. De inspectie verzoekt u een nadere onderbouwing te geven voor de toepassing van de collegiaal bereide tabletten dexamfetaminesulfaat van 5.1.1.c van de indicatie narcolepsie of deze indicatie uit het productdossier te verwijderen.

Datum /versie dossier

Het document over vervangbaarheid en rationaliteit is opgesteld door TioFarma BV op 5.1.1.c met een paraaf van de beoordelaar op 5 oktober 2015. De inspectie verzoekt u aan te geven wat de rol is van Tiofarma bij het opstellen van het productdossier voor de 5.1.1.c tabletten. Daarnaast maakt de inspectie u erop attent dat het dossier, zoals beschreven in de Annex Productdossier en GMP, iedere twee jaar moet worden geactualiseerd. U wordt derhalve verzocht aan te geven wanneer dat bij dit dossier zal worden gedaan.

Gevestigd apotheker

U staat bij de inspectie geregistreerd als gevestigd apotheker onder BIG nummer : 39032884917. Dit BIG nummer komt alleen niet voor in het BIG register. De inspectie verzoekt u om dit op te helderen.

Overzicht afnemende apotheken met aantal producten:

In uw e-mail staat het aantal afgeleverde potten alsmede het aantal apotheken waaraan is geleverd vermeld. Echter namen van afnemers alsmede hoeveelheden per afnemer ontbreken. De inspectie verzoekt u een overzicht met namen van afnemers te sturen en per afnemer het aantal doorgeleverde producten te vermelden.

Meerwaarde

In de Annex Productdossier en GMP staat vermeld dat u de meerwaarde van de doorgeleverde bereiding in het productdossier dient te hebben beschreven. Daarbij dient u in te gaan op de afwezigheid van geregistreerd adequate alternatieven en daarnaast de farmacotherapeutische rationale. Dit dient op gestructureerde wijze te zijn vastgelegd, waarbij wordt afgesloten met een heldere conclusie. Uit deze conclusie komt naar voren bij welk(e) therapeutisch(e) doel(en) in welke patiëntenpopulatie(s) de doorgeleverde bereiding meerwaarde heeft (indicatie(s)).

5.1.1.c

De inspectie verzoekt u een nadere omschrijving en onderbouwing te geven van de situatie(s) waarin niet kan worden uitgekomen met de 5 mg (welke speciale behoefte van medische aard rechtvaardigt de doorgeleverde bereiding en daarmee een uitzondering op artikel 18 en artikel 40 van de Geneesmiddelenwet?).

5.1.1.c

. Onduidelijk is voor welke leeftijdscategorie dit van toepassing is. Daarnaast merkt de inspectie op dat de onderbouwing niet louter gestoeld mag zijn op gebruiksgemak. Zoals hierboven aangegeven verzoekt de inspectie u de leeftijdsgroep aan te geven waarvoor de doorgeleverde bereidingen van toepassing zijn.

De inspectie verzoekt u tevens specifiek een nadere toelichting te geven op de meerwaarde van de dexamfetamine ^{5.1.1.c}, nu de informatie in het dossier niet geheel in lijn is met de doseringen, zoals genoemd in de meegezonden productinformatie.

U geeft weliswaar aan dat dexamfetaminesulfaat 1 mg en 2,5mg tabletten toepasbaar zijn wanneer bij een dosering niet uitgekomen kan worden met de beschikbare tabletten, maar in de productdossiers komt niet naar voren bij welk(e) therapeutisch(e) doel(en) in welke patiëntenpopulatie(s) de doorgeleverde bereiding meerwaarde heeft (indicatie(s)) en wat de rationale daarbij is. De inspectie verzoekt u nader in te gaan op de farmacotherapeutische rationale van dexamfetaminesulfaat 1 mg en 2,5mg tabletten bij de indicaties ADHD en narcolepsie en daarbij aan te geven voor welke specifieke patiëntpopulatie de onderbouwing van toepassing is.

De inspectie benadrukt daarbij, zoals ook beschreven in de Circulaire dat overwegingen van financiële aard daarbij niet geoorloofd zijn.

5.1.1.c

Chemisch-farmaceutisch dossier

Zoals in de brief van de inspectie d.d. 29 augustus jl. aangegeven richt het ingestelde onderzoek naar doorgeleverde dexamfetamine sulfaat bereidingen zich hoofdzakelijk op de onderbouwing ten aanzien van de afwezigheid van geregistreerde adequate alternatieven. De inspectie heeft het door u overgelegde productdossier daarnaast echter ook globaal getoetst aan de Annex Productdossier en GMP en plaatst daarbij de volgende kanttekeningen:

- Alle informatie in het productdossier dient betrekking te hebben op zowel de 5.1.1.c mg. In sommige gevallen ontbreekt de informatie over één sterkte. Voor beide sterktes dient in alle voorgestelde verpakkingen de vereiste informatie in het product aanwezig te zijn. Dit geldt o.a. voor de stabiliteitsgegevens van de toegekende bewaartermijn- en condities (na openen) van beide sterktes in alle verpakkingsvormen, de monsternamen en de onderbouwing van de voorgestelde specificaties.
- Daarnaast wordt in het productdossier ook nog informatie over andere sterktes dan de sterktes waarop de collegiale bereiding betrekking heeft genoemd. De inspectie verzoekt u te bevestigen dat deze gegevens niet van toepassing zijn op de collegiale bereiding van de 5.1.1.c tabletten dan wel aan te geven waarom deze gegevens juist wel van toepassing zijn op deze twee sterktes.

De inspectie verzoekt u inhoudelijk te reageren op de geplaatste kanttekeningen.

Informatie voor de zorgverlener en/of patiënt

De inspectie heeft globaal gekeken naar de informatie voor de zorgverlener en/of patiënt. In het productdossier is een gecombineerde bijsluiter voor de 1 mg en 2,5 mg aangetroffen.

Deze informatie dient in overeenstemming te zijn met de indicatie waarvoor de doorgeleverde bereiding bestemd is teneinde verwarring te voorkomen. In de door u overgelegde informatie voor zorgverlener en/of patiënt voor dexamfetamine 1mg en 2,5mg tabletten staan onder punt 3 'hoe gebruikt u dit geneesmiddel?' gebruiksadviezen vermeld, die gebaseerd zijn op doseringen van 5mg of meervouden daarvan. Voor dergelijke doseringen geldt echter dat de doorgeleverde bereiding daar niet voor mag worden ingezet, omdat voor een dergelijke sterkte een geregistreerd adequaat alternatief bestaat. De inspectie verzoekt u nader in te gaan op deze inconsistentie. De tekst dient te worden aangepast rekening houdend met de opmerkingen vermeld onder 'meerwaarde'.

Voorts maakt de inspectie u er alvast op attent dat de laatste zin van deze bijsluiter ("Dit geneesmiddel voldoet aan de kwaliteitseisen zoals die ook voor de geregistreerde geneesmiddelen gelden.") dient te vervallen, tenzij u kunt aantonen dat het productdossier voldoet aan de eisen van een dossier zoals deze voor registratie van een geneesmiddel zijn gesteld.

Farmacovigilantie/reclame en gunstbetoon

In het kader van dit onderzoek is niet gekeken naar farmacovigilantie en gunstbetoon. Wel wijst de inspectie erop dat moet worden voldaan aan de eisen van de annex 'farmacovigilantie' en de annex 'reclame en gunstbetoon' van de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.

Tot slot heeft u de inspectie schriftelijk verzocht om een afschrift van het (eventueel geanonimiseerde) signaal. Met verwijzing naar artikel 8.17 Uitvoeringsbesluit Wkkgz en de IGJ website (<https://www.igj.nl/onderwerpen/anoniem-melden>) laat ik hierbij weten dat de inspectie dit verzoek niet kan inwilligen.

De inspectie ziet uw reactie graag op zo kort mogelijke termijn, maar uiterlijk binnen twee weken tegemoet.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Afdeling Farmaceutische Bedrijven, team Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning
 Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting
 Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
 Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
 Postadres: Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

T 088 120 5000
 F 088 120 5001
 5124 @igj.nl
<https://www.igj.nl>
 Twitter: @IGJnl

Zie en hoor het IGJ-verhaal: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2.e @apotheekdcb.nl]

Verzonden: woensdag 13 september 2017 16:15

Aan: _Dienstpostbus IGZ GZH

Onderwerp: Verzoek tot informatie ten aanzien van collegiaal doorleveren van Dexamfetamine sulfaat bereidingen 2017-2042145 TZ/rdj

Geachte 5.1.2.e ,

In uw brief van 29 augustus 2017 betreffende een onderzoek naar het collegiaal doorleveren van Dexamfetamine sulfaat bereidingen, vroeg u om informatie.

Een deel van deze gegevens betreft vertrouwelijk en concurrentie gevoelige bedrijfsgegevens.

Onder vertrouwelijkheid verstrek ik u de volgende informatie.

- 1) De brief met de reactie van Apotheek De Collegiale Bereiding op uw schrijven
- 2) De hoofdstukken equivalentie en rationaliteitsbeoordeling uit het productdossier

Kunt u mij laten weten of met de aangeleverde documenten, alle vragen met betrekking tot uw onderzoek voldoende zijn beantwoord.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e



telefoon algemeen

5.1.2.e

e-mail

5.1.2.e @apotheekdcb.nl

telefoon direct

5.1.2.e

telefoon mobiel

5.1.2.e

postadres

Hinmanweg 13
 7575 BE Oldenzaal

bezoekadres

Hinmanweg 13
 7575 BE Oldenzaal

Buiten reikwijdte

Bijlage 10: 20180201 E-mail DCB met aanvullende informatie

Van: Dienstpostbus IGJ GZH
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Verzoek tot informatie ten aanzien van collegiaal doorleveren van Dexamfetamine sulfaat bereidingen 2017-2042145 TZ/rdj (VGR 2003127) De Collegiale Bereiding
Datum: donderdag 16 augustus 2018 16:44:53
Bijlagen: image003.jpg
 Brief reactie op Dexamfetaminesulfaat tab 29-12-2017 DCB.pdf
 Bijlage 2 meervlaarde dexamfetamine 1 mg en 2 5 mg 2017-20239415321.pdf
 Bijlage 1
 Bijlage 1
 Bijlage 1

Van: 5.1.2.e @apotheekdcb.nl>

Verzonden: donderdag 1 februari 2018 01:49

Aan: 5.1.2.e @igj.nl

CC: 5.1.2.e @apotheekdcb.nl>

Onderwerp: Verzoek tot informatie ten aanzien van collegiaal doorleveren van Dexamfetamine sulfaat bereidingen 2017-2042145 5.1.2.e (VGR 2003127) De Collegiale Bereiding

Geachte 5.1.2.e,

In de bijlages treft u de brief van De Collegiale Bereider aan als reactie op de door u gevraagde aanvullende informatie.

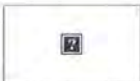
Tevens zijn de door u verlangde afzetoverzichten per batch bijgesloten, waarin vermeldt de apotheken en aantallen geleverde verpakkingen Dexamfetaminesulfaat tabletten.

Vanwege afwezigheid afgelopen weken van personen noodzakelijk voor de beantwoording van uw vragen, heeft het antwoord op zich laten wachten, waarvoor mijn excuses..

Wellicht ten overvloede vermeld ik, dat de vertrouwelijke aard van de aan u gestuurde informatie.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e



Telefoon

5.1.2.e

Kantoor

Hinnmanweg 13
7575 BE Oldenzaal

Direct

5.1.2.e

Post

Hinnmanweg 13
7575 BE Oldenzaal

Fax

5.1.2.e

E-mail

5.1.2.e @apotheekdcb.nl

Buiten reikwijdte

Bijlage 11: 20180201 Brief bij e-mail DCB

Geachte 5.1.2.e ,

In uw brief van 29 augustus 2017 heeft u ons laten weten dat de IGJ, mede naar aanleiding van een signaal aangaande het vermeend collegiaal doorleveren van dexamfetaminesulfaat bereidingen, heeft besloten een onderzoek te starten. In het kader van dat onderzoek heeft u ons om bepaalde informatie gevraagd over dexamfetaminesulfaat tabletten 1 mg en 2,5 mg. Op 22 november 2017 heeft de IGJ het volledige productdossier gevorderd. Op 29 december 2017 zond u ons een email met het verzoek om aanvullende gegevens en documenten.

Hierbij zend ik u, conform de op GMP bereidingsapothek De Collegiale Bereiding (DCB) rustende verplichting in het kader van toezicht, de door u (aanvullend) gevorderde gegevens en documenten. Daarbij zal ik zoveel mogelijk de punten van uw email volgen.

Datum/versie dossier; de rol van Tiofarma bij het opstellen van het productdossier

5.1.1.c

5.1.1.c

5.1.1.c

DCB beoordeelt en autoriseert dit document voor gebruik in haar productdossier. Andere onderdelen van het productdossier worden door andere afdelingen opgesteld, zoals bijvoorbeeld specificatie-analyse en methodevalidatie die opgesteld worden bij het Analytical Department. De beoordeling op compleetheid en een up-to-date productdossier legt de Gevestigd Apotheker vast in het formulier Autorisatie Productdossier.

5.1.1.c

Datum/versie dossier; herbeoordeling van vervangbaarheid en rationaliteit

U constateerde dat het document vervangbaarheid en rationaliteit van 5.1.1.c dateert.

Deze datum betreft de datum waarop de standaard template voor vervangbaarheid en rationaliteit geautoriseerd en effectief is geworden. De concrete beoordeling van de 2,5 mg tabletten is uitgevoerd op 5.1.1.c. Omstreeks 5.1.1.c zal conform onze procedure herbeoordeling plaatsvinden op de nieuwe template. Aangezien een herbeoordeling naar aanleiding van uw mail al is uitgevoerd, wordt dit ook gedocumenteerd en geautoriseerd.

Overzicht afnemende apotheken met aantal producten

In bijlage 1 bij deze email is per apothek weergegeven hoeveel Dexamfetaminesulfaat 1 mg en 2,5 mg tabletten zijn afgenomen.

Meerwaarde; therapeutisch doel en patiëntenpopulatie voor Dexamfetamine sulfaat tabletten van 1 mg en 2,5 mg

In uw email verzoekt u ons om een nadere omschrijving en onderbouwing te geven van de situatie(s) waarin niet kan worden uitgekomen met de 5 mg (welke speciale behoefte van medische aard rechtvaardigt de doorgeleverde bereiding?).

5.1.1.c

Samengevat betekent dit dat de doorgeleverde bereidingen in onze optiek bij de volgende leeftijdsgroep(en) van toepassing zijn:

5.1.1.c

Meerwaarde; alternatieven

De Amfexa 5 mg tabletten kunnen blijkens de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) alleen als veelvoud van 5 mg gebruikt worden. De deelstreep van de Amfexa is volgens de SmPC niet bedoeld om het tablet in twee gelijke helften te verdelen. Het is dus niet mogelijk om met Amfexa een lagere dosering dan 5 mg (bijv. 2,5 mg) of een afwijkende dosering ten opzichte van een veelvoud van 5 mg te bereiken (bijv. 6 mg). In de SmPC van Amfexa wordt expliciet gewaarschuwd dat de breukstreep in de tablet alleen is bedoeld om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en *niet* is bedoeld om de tablet in gelijke doses te verdelen. De dosis van 2,5 mg, de dosis van 1 mg of een afwijkende dosis van een veelvoud van 5 mg kan dus niet met Amfexa worden bereikt. Er is daarmee geen geschikt alternatief voor zowel de Dexamfetaminesulfaat 1 mg als 2,5 mg tablet bij toediening van bijvoorbeeld 6 mg, 7,5 mg of 12,5 mg.

Voorstel van IGJ de rationaliteit te beperken tot 3 tot 6 jaar

Gelet op bovenstaande toelichting op uw vragen kan DCB zich niet vinden in het voorstel van de IGJ om de rationaliteit te beperken tot 3 tot 6 jaar.

Informatie voor de zorgverlener en/of patiënt

In de bijsluiter zal worden opgenomen wat de meerwaarde en het therapeutisch doel (d.w.z. indicatie waarvoor de bereiding bestemd is) is van de Dexamfetaminesulfaat 1 mg en 2,5 mg tabletten.

De gebruiksadviezen zullen worden afgestemd op de doseringen van 1 mg en 2,5 mg. Ook zal worden vermeld bij welke dosering er een geregistreerd product beschikbaar is.

Daarnaast zal de laatste regel van de bijsluiters worden geschrapt "Dit geneesmiddel voldoet aan de kwaliteitseisen zoals die ook voor geregistreerde geneesmiddelen gelden".

Chemisch-farmaceutisch dossier; alle informatie van toepassing op het dossier

In de houdbaarheidsrapporten zijn ook gegevens opgenomen van andere sterktes dexamfetaminesulfaat. Deze sterktes maakten in het verleden deel uit van ons assortiment. Houdbaarheidsonderzoek voeren we uit op hoogste en laagste sterktes mits de samenstelling proportioneel is. Aangezien het assortiment vanwege beschikbaarheid van geregistreerde alternatieven aan verandering onderhevig is, zijn deze producten nu niet meer actueel. De resultaten blijven wel van toepassing op de dexamfetaminesulfaat granulaten die worden gebruikt. Dit is vastgelegd in de risicoafweging BAH per product. Bevestiging van deze houdbaarheid volgt nadat 3 charges van het betreffende product middels een stabiliteitsstudie zijn gevolgd. De informatie in het productdossier ten aanzien van andere sterktes dan de 1 mg en 2,5 mg, dient daarom in onze optiek in dit geval om zorgvuldighedsredenen wel te worden vermeld.

Ter aanvulling

In uw email verwijst u naar artikel 18 Geneesmiddelenwet. Zekerheidshalve laat ik u weten dat DCB als apotheek eveneens beschikt over een fabrikantenvergunning (nr. 7052 F). Voor het GMP-certificaat d.d. 23 november 2017 verwijs ik graag naar de EudraGMDP-website.

Vertrouwelijkheid verstrekte informatie

Zekerheidshalve merken wij op dat deze gevorderde en verstrekte gegevens strikt vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens en concurrentiegevoelige informatie betreffen (vgl. art. 10 lid 1 onder c Wob en art. 10 lid 2 onder g Wob), en dus vertrouwelijk worden verstrekt. Wij gaan ervan uit dat u, de IGJ i.o., alsook VWS, de toegestuurde gegevens vertrouwelijk zullen behandelen en niet (integraal) zullen verstrekken en/of publiceren, naar wij aannemen ook niet aan degene van wie het signaal afkomstig is of naar aanleiding van een Wob-verzoek.

Afschrift van het geanonimiseerde signaal

Tot slot wil ik graag reageren op de weigering van de IGJ om ons verzoek om een afschrift van het (evt. geanonimiseerde) signaal te verstrekken. U verwijst in dat verband naar artikel 8.17 Uitvoeringsbesluit Wkkgz en de IGJ-website. In onze optiek staat artikel 8.17 Uitvoeringsbesluit Wkkgz niet in de weg aan de verstrekking van een geanonimiseerde kopie van de melding van een natuurlijke persoon. Indien de melding is gedaan namens een rechtspersoon (en dus niet gedaan door "een burger"), is artikel 8.17 Uitvoeringsbesluit Wkkgz niet van toepassing. Hierbij herhaal ik dan ook nogmaals het dringende verzoek om een afschrift van de geanonimiseerde melding.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e



31 januari 2018, Oldenzaal

Buiten reikwijdte

Bijlage 12: 20180201 meerwaarde dexamfetamine 1 mg en 2,5 bij e-mail DCB

Meerwaarde Dexamfetamine 1 en 2,5 mg tabletten

Lage sterken Dexamfetamine, zoals de Dexamfetamine 1 en 2,5 mg tabletten, hebben een meerwaarde aangezien er met Amfexa enkel veelvouden van 5 mg kunnen worden bereikt. De Amfexa tabletten hebben weliswaar een kruisbreukstreep maar dienen enkel om het slikken te vergemakkelijken. Bij de volgende indicaties en patiëntengroepen zijn lage doseringen Dexamfetamine beschreven in richtlijnen en hebben de tabletten met lage sterkten een meerwaarde:

- 5.1.1.c

[Redacted text block containing multiple lines of information, likely a table or list of patient groups and dosages, obscured by grey bars.]

Bovenstaande indicaties en doseeradviezen zullen ook moeten worden vermeld in de PIL (patient information leaflet) die wij beschikbaar stellen voor zorgverleners en patiënten.

Literatuur:

1. Informatorium Medicamentorum: Dexamfetamine. Geraadpleegd via <https://kennisbank.knmp.nl/> op 11 januari 2018.
2. Kinderformularium: Dexamfetamine. Geraadpleegd via <https://www.kinderformularium.nl/> op 11 januari 2018.
3. SmPC Amfexa, februari 2016.
4. Brown GL, Hunt RD, Ebert MH, et al. Plasma levels of d-amphetamine in hyperactive children. Psychopharmacology. 1979;62:133–140.

Buiten reikwijdte

Bijlage 13: 5.1.1.c Leveringen dexamfetamine 5.1.1.c

Buiten reikwijdte

Bijlage 15: 5.1.1.c Leveringen dexamfetamine 5.1.1.c

Orderklantnr.	Naam	Oorspr. artikelnr.	Omschrijving	Aantal	Eenheidscode	Verzenddatum
---------------	------	--------------------	--------------	--------	--------------	--------------

5.1.1.c

Buiten reikwijdte

Bijlage 14: 5.1.1.c Leveringen dexamfetamine 5.1.1.c

Orderklantr. Naam 5.1.1.c	Oorspr. artikelnr. Omschrijving	Aantal Eenheidscode Verzenddatum
------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

Buiten reikwijdte

Bijlage 16: 20180412 G standaard dexamfetamine DCB

Pagina P

Bijlage 16 20180412 G-standaard dexamfetamine DCB.xls

PRK omschrijving	ZI-nr	HPK	aantal	eenheid	artikelnaam	leverancier	productgroep
DEXAMFETAMINE TABLET	5.1.	5954544	5.1.1.c	ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET	DCB	APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING
DEXAMFETAMINE TABLET	1.c	6211898		ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET	DCB	APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING
DEXAMFETAMINE TABLET	1.c	6211901		ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET	DCB	APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING

Buiten reikwijdte

Bijlage 17: 20200730 Apothekersregister IGJ



Apothekersregister van de Inspectie voor de Gezondheidszorg

30-7-2020

KvKnr	Officiële naam	Adresbezoek	Postcode	Plaats	Type relatie	BIG registratienr	Vri	Tussenvw. Achternaam
9200511	CW2 Apotheek, locatie CW2 Waalsprong	Carbinastraat 3	6515 GM	NUMEGEN	Apotheker	9052667617		
9117905	Emma Apotheek Nijmegen B.V.	Groenestraat 209 A	6531 HG	NUMEGEN	Apotheker	39047357917		
9198070	Farmazorg B.V.	Weg door Jonkerbos 104	6532 SZ	NUMEGEN	Apotheker	99029120817		
10029019	Pegasus Apotheek	Dommer van Poldersveldtwe 27 A	6521 NC	NUMEGEN	Apotheker	69912175717		
41055664	Stichting Nijmeegs Interconfessioneel ziekenhuis Ca	Weg door Jonkerbos 100	6532 SZ	NUMEGEN	Apotheker	59027339817		
41055629	Ziekenhuisapothek Radboud UMC	Geert Grootplein Zuid 8	6525 GA	NUMEGEN	Apotheker	99026659817		
10143312	Zorgdoc Infoapothek	Toemooiveld 300	6525 EC	NUMEGEN	Apotheker	19032376017		
9130936	Zuider Apotheek Brakkenstein	Heyendaalseweg 288	6525 SM	NUMEGEN	Apotheker	49913375017		
10024366	Zuider Apotheek Malvert	Malvert 5133	6538 DG	NUMEGEN	Apotheker	49920825717		
9130936	Zuider Apotheek Nijmegen B.V.	St.Jacobsdijk 339	6533 VD	NUMEGEN	Apotheker	49049074317		
6021198	Apotheek Kruidenwijk	Kuperseij 4 1	7443 HC	NIJVERDAL	Apotheker	29916116417		
6021198	Apotheek Mijndard B.V.	Nijkerkendijk 38 5	7442 LS	NIJVERDAL	Apotheker	39048132517		
6083143	Apotheek Nijverdal B.V.	Grotestraat 61	7443 BC	NIJVERDAL	Apotheker	39027841517		
30166253	BENU Apotheek Nijverdal Zuid	P.C.Stamstraat 82	7442 ZE	NIJVERDAL	Apotheker	79027405617		
53443853	Apotheek Nistelrode	De Beekgraaf 58 B	5388 CV	NISTELRODE	Apotheker	29027508517		
28007393	Apotheek aan Zee	Parallel Boulevard 214 A	2202 HT	NOORDWIJK ZH	Apotheker	69059165617		
28007393	Duinrand Apotheek	Nieuwe Zeeweg 1	2201 TL	NOORDWIJK ZH	Apotheker	89052312417		
28007393	Apotheek De Scheif	Via Antiqua 3	2211 HW	NOORDWIJKERHOUT	Apotheker	99045257717		
1161512	Apotheek De Wessel	Kleine Singel 38	8391 HS	NOORDWOLDE FR	Apotheker	79059947517		
27259355	Apotheek Nootdorp	Kerkweg 19	2631 CB	NOOTDORP	Apotheker	9918937017		
27178517	Apotheek Veenhage	Hagelaan 1 A	2631 BV	NOOTDORP	Apotheker	59915042317		
17229194	Apotheek Nuenen	Hoge Brake 72	5672 GM	NIJENEN	Apotheker	89057615417		
17229194	Wammes Apotheken V.O.F., locatie Apotheek Gezo	Berg 22 A	5671 CC	NIJENEN	Apotheker	69048566917		
54847206	Apotheek Numansdorp B.V.	Burg De Zeeuwstraat 22 A	3281 AJ	NUMANSDORP	Apotheker	29046173417		
8009919	Apotheek De Eecken	Johan Frisplein 3	8071 LX	NUNSPEET	Apotheker	19048392117		
8009919	Apotheek Oostende	Colijnstraat 72	8072 AW	NUNSPEET	Apotheker	69062067217		
8009919	Dorpsapothek	Laan 32	8071 JA	NUNSPEET	Apotheker	89042207517		
14029331	Apotheek Nuth B.V.	Markt 27	6361 CB	NUTH	Apotheker	19044438317		
37127715	Apotheek Obdam	Dr. Lohmanstraat 21 B	1713 TG	OB DAM	Apotheker	49918936717		
11019195	Apotheek De Bongerd	Burgemeester H Houtkoperi 3	4051 EW	OCHTEN	Apotheker	49028047117		
30166253	BENU Apotheek Odijk	Boomgaardweg 7	3984 KG	ODIJK	Apotheker	99917005817		
28070061	Apotheek Beker C.V.	Lijtweg 4	2341 HA	OEGSTGEEST	Apotheker	79062675217		
28034479	Apotheek Linnaeus	De Kempenaerstraat 31	2341 GG	OEGSTGEEST	Apotheker	29060596117		
28070061	Carolina Apotheek	Boerhaaveplein 21	2343 LT	OEGSTGEEST	Apotheker	39918967017		
28070061	Instellingsapothek Beker	Louise de Colignyplein 16	2341 CK	OEGSTGEEST	Apotheker	59919346617		
17200724	Apotheek Oirschot	De Loop 32	5688 EW	OIRSCHOT	Apotheker	79910763317		
17223086	Apotheek de Voorste Stroom	Moergestelsedweg 24 B	5062 JW	OISTERWIJK	Apotheker	89026555917		
22040269	Boots Apotheek Oisterwijk	Burg Verwielstraat 10	5061 JB	OISTERWIJK	Apotheker	29057639817		
8098872	Apotheek Oldebroek	Zuiderzeestraatweg 139	8096 BE	OLDEBROEK	Apotheker	69050742617		
8102650	Apotheek de Thij	Graveneslaan 5 A	7576 BE	OLDENZAAL	Apotheker	9062595717		
6025539	Apotheek Oldenzaal B.V.	Prins Bernardstraat 4 BE1	7573 AM	OLDENZAAL	Apotheker	69914777017		
8191746	<u>Bewillingsapothek</u> Oldenzaal B.V. Apotheek De Co	Hinmanweg 13	7575 BE	OLDENZAAL	Apotheker	39032884917		
22040269	Boots Apotheek Schepers	Bentinkstraat 1	7571 XN	OLDENZAAL	Apotheker	49058342117		
9190947	Pharmaline B.V.	Munsterstraat 4	7575 ED	OLDENZAAL	Apotheker	19027846117		
78177944	Apotheek Oist B.V.	Averbergen 3 A	8121 CA	OIST	Apotheker	99044497217		
8200115	Ommer Apotheek	Carrouselplein 10	7731 EG	OMMEN	Apotheker	19043545217		

5.1.2.e

Zoekhulpmiddelen...



PDF maken



PDF bewerken



PDF exporteren



Opmerking



Pagina's indelen



Scans verbeteren



Beveiligen



Invullen en ondertekenen



Formulier voorbereiden

Bestanden opslaan en delen in Document Cloud

Meer informatie

Buiten reikwijdte

Bijlage 18: 20200803 Printscreen EudraGMDP F-vergunning DCB

Buiten reikwijdte

Bijlage 19: 20180720 SmPC Amfexa RVG 110336

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amfexa 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat

Hulpstof met bekend effect:

Isomalt (E953) - 147,5 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte, ronde tabletten in de vorm van een klaverblad met een diameter van 8,4 mm en een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep en de inscriptie 'S' op elk kwart van de onderzijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering

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

Zorgvuldige dosistitratie is noodzakelijk bij aanvang van de behandeling met dexamfetamine. Dosistitratie dient gestart te worden met de laagst mogelijke dosis.

De aanbevolen startdosis is dagelijks 5 mg één- of tweemaal daags (bijv. bij het ontbijt en bij de lunch), indien nodig wekelijks verhoogd met stappen van 5 mg in de dagelijkse dosis afhankelijk van de verdraagbaarheid en mate van geobserveerde effectiviteit.

Bij de behandeling van hyperkinetische stoornissen / ADHD, dienen de tijdstippen waarop de doses Amfexa 5 mg worden toegediend, gekozen te worden voor het beste effect wanneer het het meest nodig is om school- en sociale gedragsproblemen te bestrijden. Normaal wordt de eerste verhoogde dosis 's ochtends gegeven. Amfexa 5 mg dient niet te laat na de lunch te worden gegeven om slaapproblemen te voorkomen.

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

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

Langetermijngebruik

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

Dosisverlaging en beëindiging

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Bijzondere populaties:*Kinderen jonger dan 6 jaar*

De veiligheid en effectiviteit van Amfexa 5 mg bij kinderen van 0 tot 6 jaar is niet vastgesteld. Amfexa 5 mg dient daarom niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruik bij volwassenen

Amfexa 5 mg is niet goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine bij volwassenen is niet vastgesteld.

Ouderen

Amfexa 5 mg dient niet bij ouderen te worden gebruikt. De veiligheid en werkzaamheid van dexamfetamine zijn niet voor deze leeftijdsgroep vastgesteld.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening*Oraal gebruik*

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende overgevoeligheid voor sympathomimetische amines
- Glaucoom
- Feochromocytoom;
- Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen, structurele cardiale afwijkingen en/of matige of ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina, hemodynamisch significante congenitale hartaandoening, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanalopathie (stoornissen door de disfunctie van ionenkanalen)
- Gevorderde arteriosclerose

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

- Gelijktijdig gebruik van monoamine oxidase remmers (MAOI) of binnen 14 dagen na MAOI-behandeling
- Hyperthyreoïdie of thyrotoxicose.
- Ernstige depressie, anorexia nervosa/anorectische stoornissen, suïcidale neigingen, manie, psychotische symptomen, ernstige en episodische (Type I) bipolaire (affectieve) stoornis (die niet goed gereguleerd is), schizofrenie, psychopathische/borderline persoonlijkheidsstoornis
- Gilles de la Tourette syndroom of soortgelijke dystonieën.
- Cerebrovasculaire stoornissen (cerebraal aneurysma, vasculaire afwijkingen zoals vasculitis of beroerte)
- Porfyrie
- Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of alcoholmisbruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruikVoorzorgen alvorens het geneesmiddel te hanteren of toe te dienen*Screening voor behandeling:*

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

Continue monitoring

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

- Bloeddruk en pols dienen te worden genoteerd op een centiengrafiek bij elke aanpassing van de dosis en vervolgens minstens om de 6 maanden;
- Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd;
- De novo-ontwikkeling of verergering van pre-existente psychiatrische stoornissen, inclusief depressie en agressief gedrag, dient bij elke aanpassing van de dosis te worden nagegaan en vervolgens minstens om de 6 maanden en bij elk bezoek.

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

Langetermijngebruik (langer dan 12 maanden) bij kinderen en adolescenten

De veiligheid en effectiviteit van langetermijngebruik van dexamfetamine zijn niet systematisch onderzocht in gecontroleerde trials. Dexamfetamine-behandeling dient niet en hoeft niet voor onbepaalde tijd te zijn. Dexamfetamine behandeling wordt normaal gesproken tijdens of na de puberteit beëindigd. Patiënten die langetermijn therapie krijgen (d.w.z. langer dan 12 maanden) dienen

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

onder zorgvuldige constante controle te staan overeenkomstig de richtlijnen in rubriek 4.2 en 4.4 voor de cardiovasculaire status, groei, eetlust, en de ontwikkeling van *de novo* of verslechtering van pre-existente psychiatrische stoornissen. Psychiatrische stoornissen waar men bedacht op moet zijn worden hieronder beschreven en zijn onder meer (en niet beperkt tot) motorische of vocale tics, agressief of vijandig gedrag, agitatie, angst, depressie, psychose, manie, waanbeelden, prikkelbaarheid, gebrek aan spontaniteit, zich terugtrekken en overmatige perseveratie.

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

Cardiovasculaire status

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

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

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

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

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

Plotselinge dood is gemeld in verband met het gebruik van stimulantia van het centrale zenuwstelsel in gebruikelijke doses bij kinderen, waarvan enkele cardiale structurele afwijkingen of andere ernstige hartproblemen hadden. Hoewel sommige ernstige hartproblemen alleen een verhoogd risico op plotselinge dood vormen, worden stimulerende producten niet aanbevolen bij kinderen of adolescenten met bekende cardiale structurele afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen of

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

andere ernstige cardiale problemen die hen verhoogd kwetsbaar maken voor de sympathomimetische effecten van een stimulerend geneesmiddel (zie rubriek 4.3).

Cardiovasculaire voorvallen

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

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

Cerebrovasculaire aandoeningen

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

Cerebrale vasculitis blijkt een zeer zeldzame idiosyncratische reactie te zijn op dexamfetamine-gebruik. Patiënten met een hoger risico zijn lastig te identificeren. De eerste verschijnselen zijn vaak pas een eerste indicatie van een onderliggend klinisch probleem. Bij een vroegtijdige diagnose, op basis van een hoge verdenking, kan dexamfetamine vroeg in de behandeling direct worden gestaakt. De diagnose dient daarom bij elke patiënt te worden overwogen die nieuwe neurologische symptomen ontwikkelt die wijzen op cerebrale ischemie gedurende dexamfetaminetherapie. Deze symptomen zijn onder meer ernstige hoofdpijn, gevoelloosheid, zwakte, paralyse en gestoorde coördinatie, gezichtsvermogen, spraak, taal of geheugen.

Behandeling met dexamfetamine is niet gecontraïndiceerd bij patiënten met hemiplegische cerebrale paralyse.

Psychische stoornissen

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

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

Exacerbatie van pre-existente psychotische of manische symptomen

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

Optreden van nieuwe psychotische of manische symptomen

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

Een gepoolde analyse van diverse kortdurende, placebogecontroleerde studies toonde dat dergelijke symptomen zich in ongeveer 0,1% (4 op de 3482) van de patiënten voordoen die behandeld worden

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

met dexamfetamine of amfetamine gedurende een aantal weken, terwijl deze symptomen bij geen van de patiënten in de placebogroep voorkwamen.

Indien manische of psychotische symptomen optreden, dient een mogelijk causaal verband met dexamfetamine te worden overwogen en kan staken van de behandeling noodzakelijk zijn.

Agressief of vijandig gedrag

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

Suïcidale gedachten

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

Tics

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

Angst, agitatie of spanning

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

Vormen van bipolaire stoornis

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Groei

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

De effecten van dexamfetamine op de uiteindelijke lengte en uiteindelijk gewicht zijn onbekend en worden onderzocht.

Tijdens dexamfetaminebehandeling dient de groei te worden gecontroleerd. Lengte, gewicht en eetlust dienen minstens om de 6 maanden te worden genoteerd waarbij een groeikaart wordt gehanteerd; Bij patiënten die niet volgens de verwachting groeien en niet volgens de verwachtingen in gewicht toenemen is een onderbreking van de behandeling mogelijk noodzakelijk.

Als een afname van de eetlust tijdens de behandeling met dexamfetamine optreedt, mag het geneesmiddel alleen uiterst voorzichtig worden toegediend aan patiënten met anorexia nervosa.

Toevallen

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

Misbruik, onjuist gebruik en fraude

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

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

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

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

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

Onttrekking

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

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

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

Vermoeidheid

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

Drugsscreening

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

Renale of hepatische insufficiëntie

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

Hematologische effecten

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

Hulpstof: isomalt

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verlagen

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

Middelen die bloedspiegels van amfetamines verhogen

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

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verlaagd.

Dexamfetamine kan het sederend effect van antihistaminica tegenwerken.

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

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

Middelen van welke het effect door amfetamines kan worden verhoogd.

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

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva kan het risico van cardiovasculaire voorvallen verhogen. Vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk is speciale voorzichtigheid geboden indien Amfexa 5 mg toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met vasopressoren (zie tevens onderdelen over cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen in rubriek 4.4).

Dexamfetamine kan het adrenerge effect van noradrenaline versterken.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Dexamfetamine kan het analgetische effect van meperidine versterken.

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

Middelen die de effecten van amfetamines verhogen

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

Disulfiram kan het metabolisme en de uitscheiding van dexamfetamine vertragen.

Middelen die de effecten van amfetamines verlagen

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

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

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

Gebruik met alcohol

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van dexamfetamine bij zwangere vrouwen.

Kinderen van moeders die afhankelijk zijn van amfetamine toonden een verhoogd risico op premature geboorte en verlaagd geboortegewicht.

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

Resultaten van dierstudies tonen dat hoge doses dexamfetamine reproductiviteitstoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Amfexa 5 mg gedurende zwangerschap is niet

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

aanbevolen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van Amfexa 5 mg te staken wanneer zij van plan zijn zwanger te raken.

Borstvoeding

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

Er moet een afweging worden gemaakt om de borstvoeding te stoppen of te stoppen met/ af te zien van Amfexa 5 mg, waarbij rekening moet worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Anemie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Hartaandoeningen

Vaak: Aritmie, palpaties, tachycardie

Zelden: Angina pectoris

Zeer zelden: Hartstilstand

Niet bekend: Cardiomyopathie, myocardinfarct

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Zeer zelden: Syndroom van Tourette

Oogaandoeningen

Zelden: Problemen met visuele accommodatie, wazig zien, mydriasis

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Deze effecten treden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door inname van de medicijnen tijdens de maaltijd.

Niet bekend: Ischemische colitis, diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: abnormale leverfunctie van hepatische enzymstijgingen tot hepatisch coma

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid inclusief angioedeem en anafylaxe

Onderzoeken

Vaak: Veranderingen van bloeddruk en hartslag (meestal stijging)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen

Niet bekend: Acidose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Artralgie

Zelden: groeiachterstand bij langdurig gebruik bij kinderen

Zeer zelden: Spierkrampen

Niet bekend: Rhabdomyolyse

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Vertigo, dyskinesie, hoofdpijn, hyperactiviteit

Zelden: Vermoeidheid

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

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

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

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid, nervositeit

Vaak: afwijkend gedrag, agressie, opwinding, anorexia, angst, depressie, prikkelbaarheid

Zeer zelden: hallucinaties, psychose / psychotische reacties, suïcidaal gedrag (incl. geslaagde suïcide), tics, verslechtering van reeds bestaande tics

Niet bekend: verwardheid, afhankelijkheid, dysforie, emotionele labiliteit, euforie, gestoorde cognitieve testprestatie, veranderd libido, nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia, rusteloosheid

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierbeschadiging

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Impotentie

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Huid en onderhuidaandoeningen

Zelden: uitslag, urticaria

Zeer zelden: Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, vaste geneesmiddeleruptie

Niet bekend: Zweten, alopecia

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Cerebrale vasculitis en/of occlusie

Niet bekend: Cardiovasculaire collaps, Raynaud-fenomeen

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering**Tekenen en symptomen**

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

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

Behandeling

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

Overmatige stimulatie of convulsies kunnen worden behandeld met benzodiazepines.

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: N06BA02

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen**Absorptie**

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

Distributie

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

Biotransformatie

De biotransformatie van amfetamine vindt plaats in de lever en omvat voornamelijk hydroxylatie en conjugatie met glucoronzuur waardoor meer hydrofiele componenten ontstaan die gemakkelijker kunnen worden geëlimineerd. Kleinere hoeveelheden amfetamine worden geconverteerd naar norefedrine door oxidatie. Hydroxylatie produceert een actief metaboliet (O-hydroxynorefedrine) dat werkt als een namaak-neurotransmitter en verantwoordelijk kan zijn voor bepaalde effecten van het geneesmiddel, met name bij chronische gebruikers.

Eliminatie

Amfetamine wordt primair uitgescheiden in de urine; tubulaire reabsorptie is echter relatief hoog vanwege de lipofiele eigenschappen. De eliminatie van amfetamine is pH-afhankelijk, d.w.z. bij een laag pH kan ongeveer 80% van de amfetamine binnen 24 uur geëlimineerd worden in ongewijzigde

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

vorm; in alkalische urine wordt slechts 2–3% van de amfetamine geëlimineerd als vrij amfetamine.. De biobeschikbaarheid van de tabletten werd in 18 gezonde patiënten gemeten. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) in plasma is ongeveer 10,2 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Isomalt (E953)
Crospovidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 20, 30, 50 of 100 tabletten in PVC/PE/PVdC transparante blisterverpakkingen door middel van hitte verzegeld op aluminiumfolie.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Module 1.3.1: Samenvatting van de productkenmerken

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

RVG 110336

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 20 juli 2018

Buiten reikwijdte

Bijlage 20: 201807 bijsluiter Amfexa 5 mg tablet RVG 110336

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE PATIËNT**Amfexa 5 mg tabletten**

Dexamfetaminesulfaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amfexa 5 mg en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS AMFEXA EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**Wat is Amfexa 5 mg?**

Dit middel bevat de werkzame stof dexamfetaminesulfaat.

Dit middel is een psychisch stimulerend middel. Het verbetert de activiteit in delen van de hersenen. Dit geneesmiddel kan de aandachtsboog en concentratie helpen verbeteren en impulsief gedrag verminderen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*).

Module 1.3.1: Bijsluiter

- Het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 6-17 jaar.
- Het is niet voor gebruik bij alle kinderen met ADHD.
- Het wordt alleen toegepast wanneer een ander geneesmiddel, methylfenidaat, niet voldoende doeltreffend bleek.
- Het moet gebruikt worden in het kader van een behandelprogramma dat ook psychologische, pedagogische en sociale maatregelen omvat.

Behandeling met dit middel dient uitsluitend te worden gestart en gebruikt onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of jongeren.

Wordt de klacht van uw kind na een maand niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts. De arts kan dan besluiten dat er een andere behandeling nodig is.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF U MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?**Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?**

- Uw kind is allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft een schildklierandoening.
- Uw kind heeft een verhoogde oogdruk (glaucoom).
- Uw kind heeft een tumor van de bijnieren (feochromocytoom).
- Uw kind heeft een eetstoornis, heeft geen honger of wil niet eten (bijv. anorexia nervosa).
- Uw kind heeft een zeer hoge bloeddruk of een vernauwing van de bloedvaten, waardoor pijn in de armen en benen kan ontstaan.
- Uw kind heeft gevorderde arteriosclerose (ziekte waarbij je slagaderwanden verharderen, waardoor de slagaders minder goed kunnen verwijden en vernauwen).
- Uw kind heeft ooit hartproblemen gehad - zoals een hartaanval, onregelmatige hartslag, pijn en ongemak in de borst, hartfalen, hartaandoening of heeft een aangeboren hartprobleem.
- Uw kind heeft ooit een probleem gehad met de bloedvaten in de hersenen - zoals een beroerte, zwelling en verzwakking van een deel van een bloedvat (aneurysma), nauwe of verstopte bloedvaten of ontsteking van de bloedvaten (vasculitis).
- Uw kind heeft geestelijke problemen zoals:
 - een psychopathische of borderline persoonlijkheidsstoornis
 - abnormale gedachten of visioenen of schizofrenie
 - tekenen van een ernstige stemmingsstoornis zoals:
 - o gevoelens over zelfmoord
 - o ernstige depressie
 - o manie (overdreven opgewektheid, die zich uit in het hebben van veel energie)
- Uw kind neemt momenteel of in de afgelopen 14 dagen een middel tegen depressie (namelijk een monoamine oxidaseremmer) - zie de rubriek 'Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?' hieronder.
- Uw kind heeft ooit misbruik gemaakt van alcohol, receptgeneesmiddelen of straatdrugs.
- Uw kind of iemand in uw familie heeft het syndroom van Tourette of andere motorische of verbale tics.
- Uw kind heeft moeilijk te controleren, herhaalde trekkingen van lichaamsdelen of herhaalt geluiden en woorden.
- Uw kind heeft porfyrie (een stofwisselingsziekte waardoor de productie van hemoglobine (de rode bloedkleurstof in onze rode bloedcellen waaraan zuurstof zich bindt) verstoord wordt).

Module 1.3.1: Bijsluiter

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande situaties op uw kind van toepassing is. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Dit geneesmiddel kan deze problemen namelijk verergeren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat uw kind dit middel gebruikt als uw kind:

- een ziekte heeft van het bloed of de lever, of nierproblemen heeft
- zeer prikkelbaar is of een instabiele persoonlijkheid heeft
- toevallen (insulten, epilepsie) heeft gehad of afwijkende hersenscans (EEG's)
- een vrouw is en ongesteld is geworden (zie rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder)
- hoge bloeddruk heeft
- een hartaandoening heeft die niet in de rubriek 'Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken' hierboven staat
- een geestelijke aandoening heeft die niet in de rubriek 'Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken' hierboven staat. Hiertoe kunnen behoren, stemmingswisselingen, ongewone agressie, hallucinaties, wanen, paranoia (geestesstoornis waarbij men waandenkbeelden heeft die als bedreigend worden ervaren), opwindend, onrust (agitatie) en angst, schuldgevoelens of depressie.

Neem contact op met uw arts als een van bovenstaande op uw kind van toepassing is voordat u de behandeling start. Dit geneesmiddel kan deze problemen namelijk verergeren. Uw arts zal willen controleren hoe het geneesmiddel bij uw kind werkt.

Controles die uw arts uitvoert voordat dit middel gebruikt wordt

Deze controles dienen om te besluiten of dit het juiste middel is voor uw kind. Uw arts zal hier met u over spreken:

- andere geneesmiddelen die uw kind neemt
- of er een familievoorgeschiedenis is van een plotselinge onverklaarde dood
- alle andere medische problemen (zoals hartproblemen) bij u en uw familie
- hoe uw kind zich voelt. Voelt hij/zij zich bijvoorbeeld goed of down, of heeft hij/zij vreemde gedachten, of heeft uw kind een van dit soort gevoelens in het verleden heeft gehad
- of er een familievoorgeschiedenis is van 'tics' (moeilijk te bedwingen, herhaalde trekkingen van delen van het lichaam of herhalen van geluiden en woorden)
- geestelijke of gedragsproblemen die u of uw familieleden ooit heeft gehad.

Uw arts zal bespreken of uw kind risico loopt op stemmingswisselingen (van manisch tot depressief - een zogenaamde 'bipolaire stoornis'). Zij controleren de geestelijke voorgeschiedenis van uw kind, en zullen nagaan of er in uw familie een voorgeschiedenis bestaat van zelfmoord, bipolaire stoornis of depressie.

Het is belangrijk dat u zoveel informatie als mogelijk geeft. Hierdoor kan de arts besluiten of dit middel het juiste geneesmiddel voor uw kind is. Uw arts kan besluiten dat er voordat dit middel gebruikt kan worden verdere medische onderzoeken nodig zijn.

Effect op gewicht/groeien

Dit middel kan bij sommige kinderen en jongeren gewichtsafname veroorzaken.

Module 1.3.1: Bijsluiter

- Er kan een mindere gewichtstoename zijn
- Uw arts zal de lengte en het gewicht van uw kind zorgvuldig controleren, net als hoe goed uw kind eet.
- Als uw kind niet zoals verwacht groeit, dan kan de arts de behandeling met dit middel kortdurend onderbreken.

Operatie ondergaan

Vertel het uw arts als uw kind een operatie moet ondergaan. Dit middel dient niet te worden ingenomen op de dag van de operatie als er een bepaald type narcosemiddel gebruikt zal worden. Dit is omdat er een kans bestaat op een plotselinge bloeddrukstijging tijdens de operatie.

Drugstest

Dit geneesmiddel kan een positieve uitslag geven op tests op drugsgebruik.

Kinderen en jongeren tot 6 jaar

Dit middel is niet bedoeld voor gebruik als behandeling voor ADHD bij kinderen jonger dan 6 jaar en volwassenen. Het is niet bekend of dit veilig of gunstig is voor deze mensen.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Neemt uw kind naast Amfexa nog andere geneesmiddelen in of heeft hij/zij dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Monoamine oxidase remmers:

Gebruik dit middel niet als uw kind een geneesmiddel, 'monoamine oxidase remmer' (MAOI) gebruikt tegen depressie, of in de afgelopen 14 dagen een MAOI heeft gebruikt. Het tegelijkertijd gebruiken van een MAOI met dexamfetamine kan een plotselinge stijging van de bloeddruk veroorzaken.

Als uw kind andere medicijnen gebruikt, kan dit medicijn beïnvloeden hoe goed deze werken of bijwerkingen veroorzaken. Als uw kind een van de volgende medicijnen gebruikt, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u dit middel gaat gebruiken:

- andere geneesmiddelen tegen depressie, bijv. tricyclische antidepressiva en selectieve serotonine heropnameremmers
 - geneesmiddelen voor ernstige psychische gezondheidsproblemen, bijv. fenothiazine en haloperidol
 - geneesmiddelen tegen epilepsie, bijv. anticonvulsiva zoals fenobarbital, fenytoïne, primidone en ethosuximide
 - geneesmiddelen die helpen bij het stoppen met alcohol, bijv. disulfiram
 - geneesmiddelen die gebruikt worden ter verlaging of verhoging van de bloeddruk, bijv. guanethidine, clonidine, reserpine of alfa-methyltyrosine of bèta-blockers zoals propranolol
 - sommige hoest- en verkoudheidsmiddelen die geneesmiddelen bevatten die de bloeddruk beïnvloeden
- Het is van belang uw apotheker te raadplegen als u een van deze producten koopt
- geneesmiddelen die het bloed verdunnen ter preventie van bloedklonters, bijv. cumarine anticoagulantia
 - geneesmiddelen die glutaminezuur HCl, ascorbinezuur, ammoniumchloride, natriumzuurfosfaat, natriumbicarbonaat, acetazolamide, thiazides bevatten

Module 1.3.1: Bijsluiter

- een van de volgende geneesmiddelen: bèta-blockers, antihistamines, lithium, noradrenaline, morfine en meperidine

Als u twijfelt of een van de geneesmiddelen die uw kind inneemt voorkomt in de bovenstaande lijst, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel mag geen alcohol worden gebruikt. Denk eraan dat sommige voedingswaren en geneesmiddelen alcohol bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit middel kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby.

Is uw dochter zwanger, denkt zij zwanger te zijn, wil zij zwanger worden of geeft zij borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- uw arts zal anticonceptie bespreken
- als uw dochter zwanger is dan moet zij mogelijk stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.
- mogelijk wordt dit geneesmiddel doorgegeven in de moedermelk. Uw arts zal daarom besluiten of uw dochter moet stoppen met het geven van borstvoeding of moet stoppen met het innemen van dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw kind kan zich duizelig voelen, moeite hebben met scherp zien of wazig zien bij het gebruik van dit geneesmiddel. Indien dit het geval is, kan het gevaarlijk zijn om auto te rijden, machines te gebruiken, op een fiets of paard te rijden of in bomen te klimmen.

Amfexa bevat isomalt (E953)

Als u van uw arts te horen hebt gekregen dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, dan moet u uw arts raadplegen voordat dit geneesmiddel gebruikt wordt.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?**Hoeveel van dit middel neemt u in?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De normale aanbevolen dosis ligt tussen 5 mg en 20 mg.

- Uw arts zal de behandeling gewoonlijk met een lage dosering van een tablet van dit middel starten. Dit wordt per week geleidelijk verhoogd met 1 tablet, voor zover het nodig is.
- De maximale dagelijkse dosis is 20 mg (in zeldzame gevallen kan 40 mg noodzakelijk zijn).

Module 1.3.1: Bijsluiter

Hoe neemt u dit middel in?

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik.

Uw kind dient de tabletten in te nemen met wat water, bij voorkeur bij of vlak na de maaltijd. De tabletten dienen tegelijk met de maaltijden te worden ingenomen. De laatste dosis dient, over het algemeen, niet te laat na de lunch te worden ingenomen, om problemen bij het in slaap vallen te voorkomen.

De tabletten hebben een breukstreep en kunnen indien nodig worden gebroken. De breukstreep zit daar alleen om u te helpen de tablet te breken als er problemen bestaan met het in zijn geheel doorslikken van de tablet. Om de tablet te breken legt u de tablet op een hard oppervlak met de gladde kant met het kruisje naar beneden en drukt u voorzichtig met uw wijsvinger in het midden van de bovenkant. De tablet breekt vervolgens in vier stukken.

Als uw kind zich niet beter voelt, raadpleeg dan uw arts. Hij/zij kan beslissen dat een andere behandeling nodig is.

Langetermijnbehandeling

Uw arts beslist hoe lang de behandeling zal worden gegeven. Als uw kind dit geneesmiddel langer dan een jaar gebruikt, dient uw arts de behandeling kortdurend te onderbreken, bijv. in de schoolvakantie. Dan wordt duidelijk of het geneesmiddel nog langer nodig is.

Onjuist gebruik van dit middel

Indien dit middel niet correct wordt gebruikt, kan het afwijkend gedrag veroorzaken. Dit kan ook betekenen dat uw kind afhankelijk wordt van het geneesmiddel. Vertel het uw arts als uw kind ooit te kampen heeft gehad met misbruik van of verslaving aan alcohol, geneesmiddelen op recept of drugs.

Dit geneesmiddel is alleen voor uw kind bedoeld. Geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders, zelfs als de symptomen op elkaar lijken.

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen ?

Bel een arts of bel direct een ambulance. Vertel hoeveel tabletten uw kind heeft ingenomen. Toon de verpakking of deze bijsluiter aan de arts. Een overdosering van deze tabletten kan zeer ernstig zijn.

Symptomen van overdosering zijn onder andere: opwinding, hallucinaties, toevallen/stuipen (convulsies) die tot coma leiden, onregelmatige en snelle hartslag en verminderde ademhaling.

Is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als uw kind een dosis vergeet, wacht dan tot het tijd is voor de volgende dosis.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Als uw kind plotseling stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kan dit leiden tot extreme vermoeidheid, depressie, stemmingsstoornissen, agitatie, slaapstoornissen, verhoogde eetlust of onvrijwillige bewegingen. Uw arts zal de dagelijkse dosis van het geneesmiddel geleidelijk willen afbouwen, voordat uw kind er volledig mee stopt. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met dit middel.

Module 1.3.1: Bijsluiter

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze bijwerkingen met u bespreken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename en gewichtsafname bij langdurig gebruik bij kinderen
- moeite met slapen
- nerveusheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- onregelmatige of versnelde hartslag, een meer merkbare hartslag,
- buikpijn en/of krampen, misselijkheid, braken, droge mond
Deze effecten treden gewoonlijk op in het begin van de behandeling en kunnen worden verlicht door inname van de medicijnen tijdens de maaltijd.
- veranderingen van bloeddruk en hartslag (gewoonlijk een stijging)
- gewrichtspijn
- een gevoel van duizeligheid of 'draaien', trekkende of onvrijwillige bewegingen, hoofdpijn, hyperactiviteit
- afwijkend gedrag, agressie, opwinding, anorexia (eetstoornis waarbij iemand doelbewust gewicht verliest door onvoldoende voedselopname), angst, depressie, prikkelbaarheid

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris)
- moeite met visueel scherpstellen en focussen, wazig zien, verwijding van de pupillen.
- verminderde lengtetoeename tijdens langdurig gebruik bij kinderen
- vermoeidheid
- uitslag, huiduitslag met hevige jeuk (netelroos)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- afname van rode bloedcellen waardoor de huid bleek wordt en zwakte en ademtekort kunnen ontstaan, veranderingen in bloedwaarden (leukopenie, trombocytopenie, trombocytopenie purpura)
- hartstilstand
- syndroom van Tourette (een neuro-psychiatrische aandoening, gekenmerkt door tics (plotselinge, snelle, kortdurende onbedoelde en terugkerende, niet ritmische bewegingen of geluiden))
- abnormale leverfunctie van hepatische enzymstijgingen tot hepatisch coma
- spierkrampen
- toevallen/stuipen (convulsies), onvrijwillige bewegingen (choreabewegingen), bloeding in de schedel (intracraniale bloeding)
- hallucinaties, psychose / psychotische reacties, zelfmoordgedrag of zelfmoord, tics (plotselinge, snelle, kortdurende onbedoelde en terugkerende, niet ritmische bewegingen of geluiden), verslechtering van reeds bestaande tics

Module 1.3.1: Bijsluiter

- jeukende rode huidlaesies (erythema multiforme) of schilferende huidplekken (exfoliërende dermatitis), terugkerende uitslag die op dezelfde plaats optreedt elke keer dat het geneesmiddel wordt ingenomen (vaste medicijneruptie)
- ontsteking van de bloedvaten van het ruggenmerg en hersenen (cerebrale vasculitis) en/of afsluiting

Onbekend (basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

- aandoening van de hartspier (cardiomyopathie), hartaanval
- ontsteking van delen van de dikke darm wanneer de bloedvoorziening verminderd is (ischemische colitis), diarree
- pijn in de borst, groeiachterstand tijdens langdurig gebruik, verhoogde lichaamstemperatuur, allergische reacties waaronder een ernstige allergische reactie waardoor zwelling van het gelaat of de keel ontstaat (angioedeem) en ernstige allergische reactie waardoor ademhalingsproblemen of duizeligheid ontstaan (anafylaxe), plotselinge dood
- verstoring van de zuur-base balans in het lichaam (acidose)
- abnormale spieraafbraak wat kan leiden tot nierproblemen (rhabdomyolyse)
- moeite met gecontroleerde bewegingen (ataxie), duizeligheid, abnormale of gestoorde smaakzin, concentratieproblemen, verhoging van de reflexen (hyperreflexie), beroerte, onvrijwillig trillen of beven (tremor)
- verwardheid, afhankelijkheid, dysforie (sombere of prikkelbare stemming, die soms gepaard gaat met angst of rusteloosheid), emotionele instabiliteit, extreem gevoel van vreugde (euforie), gestoorde cognitieve testprestatie, veranderde zin in sex (libidostoornis), nachtelijke angst, obsessief-compulsief gedrag, paniekaanvallen, paranoia (het gevoel in de gaten gehouden, achtervolgd of bedreigd te worden, zonder dat zoiets daadwerkelijk het geval is), rusteloosheid
- nierbeschadiging
- impotentie
- zweten, haaruitval
- falen van de bloedsomloop
- Vingers en tenen voelen verdoofd, tintelen en veranderen van kleur (van wit naar blauw, dan rood) als het koud is (syndroom van Raynaud).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Module 1.3.1: Bijsluiter

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is dexamfetaminesulfaat
Elke tablet bevat 5 mg dexamfetaminesulfaat
- De andere stoffen in dit middel zijn:
isomalt (E953)
crospovidon
magnesiumstearaat

Hoe ziet Amfexa 5 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**Amfexa 5 mg tabletten**

Witte, ronde tabletten in de vorm van een klaverblad met een ingekeepte, kruisvormige breukstreep op de bovenzijde en een kruisvormige breukstreep en de inscriptie 'S' op elk kwart van de onderzijde. De tabletten kunnen worden gedeeld.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50 of 100 tabletten.

Dozen met tabletten verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVdC aluminiumfolie

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

In het register ingeschreven onder

RVG 110336

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Duitsland

Voor inlichtingen en correspondentie

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

0031 (0)20-2622948

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Nederland:	Amfexa 5 mg
Denemarken:	Attentin 5 mg
Finland:	Attentin 5mg
Ierland:	Tentin 5 mg tablets

Module 1.3.1: Bijsluiter

Luxemburg:	Attentin 5 mg
Noorwegen:	Attentin 5mg
Spanje:	Amfexa 5 mg comprimidos
Verenigd Koninkrijk:	Amfexa 5 mg Tablets
Zweden:	Attentin 5 mg

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juli 2018.

Deze bijsluiter is ook verkrijgbaar in een versie die voor blinden en slechtzienden geschikt is.

Buiten reikwijdte

Bijlage 21: 20170823 extractie G-standaard dexamfetamine DCB

db_mr_ep							
ZI-nr	HPK	aantal	eenheid	artikelnaam		leverancier	productgroep
15954544	5.1.1.c		ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET	5.1.1.c	DCB APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING	DB
16211898			ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET		DCB APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING	DB
16211901			ST	DEXAMFETAMINE SULFAAT TABLET		DCB APOTHEEK DE COLLEGIALE BEREIDING	DB

Buiten reikwijdte

Bijlage 22: 20210825 Printscreen website IGJ – datum Amfexa in de handel



per patiënt beoordelen of een doorgeleverde bereiding mag. Financiële overwegingen mogen geen rol spelen bij het ter handstellen van een doorgeleverde bereiding.

Wat is het risico van een doorgeleverde eigen bereiding?

Bij een doorgeleverde bereiding maakt een apotheker een geneesmiddel zelf, en levert dat vervolgens aan andere apothekers. Voor deze geneesmiddelen is geen handelsvergunning afgegeven. Als een geneesmiddel een handelsvergunning heeft, betekent dat dat de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel onafhankelijk getoetst is. Dat is bij een eigen bereiding door een apotheek dus niet zo. Deze geneesmiddelen zijn daarmee niet per se onveilig, maar er zitten wel meer risico's aan. Dat extra risico mag alleen worden genomen als er geen geschikte alternatieven zijn.

De discussie rondom dexamfetamine en de doorgeleverde bereidingen speelt al geruime tijd. Amfexa werd in 2015 geregistreerd en kwam 1 maart 2016 in de handel. Voor een deel van de patiënten brengt het gebruik van Amfexa hogere kosten met zich mee dan het gebruik van een doorgeleverde bereiding. Dat realiseert de inspectie zich. Maar in het belang van de patiënt kijkt de inspectie alleen naar kwaliteit en veiligheid.

Het onderzoek van de inspectie vond plaats tussen oktober 2017 en oktober 2018. Het is niet bekend of er sindsdien iets is veranderd in de werkwijze van de bereidende apotheken.



Buiten reikwijdte

Bijlage 23: Eindrapport van de deskinspectie naar de doorgeleverde bereiding
dexamfetaminesulfaat DCB



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van de deskinspectie naar de
doorgeleverde bereiding dexamfetaminesulfaat
(15965544, 16211898, 16211901) van
Bereidingsapotheek Oldenzaal B.V. (h.o.d.n. Apotheek
De Collegiale Bereiding), Oldenzaal,

Utrecht, januari 2020

Dit rapport is reeds openbaar. Vindplaats: [https://
www.toezichtdocumenten.igj.nl/download.aspx?download=DCB
+aangepast+rapport+jan+20.pdf](https://www.toezichtdocumenten.igj.nl/download.aspx?download=DCB+aangepast+rapport+jan+20.pdf)