

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Elvanse 20 mg, harde capsules  
Elvanse 30 mg, harde capsules  
Elvanse 40 mg, harde capsules  
Elvanse 50 mg, harde capsules  
Elvanse 60 mg, harde capsules  
Elvanse 70 mg, harde capsules

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

20 mg capsules: elke capsule bevat 20 mg lisdexamfetaminedimesylaat, overeenkomend met 5,9 mg dexamfetamine.

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

40 mg capsules: elke capsule bevat 40 mg lisdexamfetaminedimesylaat, overeenkomend met 11,9 mg dexamfetamine.

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

60 mg capsules: elke capsule bevat 60 mg lisdexamfetaminedimesylaat, overeenkomend met 17,8 mg dexamfetamine.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Elvanse 20 mg capsule: ivoorkleurige, ondoorzichtige romp en ivoorkleurig, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '20 mg' in zwarte inkt.

Elvanse 30 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en roze, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '30 mg' in zwarte inkt.

Elvanse 40 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en blauw/groen, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '40 mg' in zwarte inkt.

Elvanse 50 mg capsule: witte, ondoorzichtige romp en blauw, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '50 mg' in zwarte inkt.

Elvanse 60 mg capsule: cyaanblauwe, ondoorzichtige romp en cyaanblauw, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '60 mg' in zwarte inkt.

Elvanse 70 mg capsule: blauwe, ondoorzichtige romp en roze, ondoorzichtig kapje met de opdruk 'S489' en '70 mg' in zwarte inkt.

Elke capsule is ongeveer 16 mm lang en 6 mm breed.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Elvanse is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten. De diagnose moet worden gesteld in overeenstemming met het classificatiesysteem 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM-criteria) of ICD-richtlijnen (International Classification of Diseases and Related Health Problems) en moet gebaseerd zijn op een volledige anamnese en beoordeling van de patiënt. De diagnose kan niet louter gebaseerd zijn op de aanwezigheid van een of meer symptomen.

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

Een uitgebreid behandelingsprogramma bestaat doorgaans uit psychologische, educatieve en sociale maatregelen alsook farmacotherapie en is gericht op het stabiliseren van kinderen met een gedragsyndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen zoals een chronische voorgeschiedenis van een korte aandachtsspanne, makkelijk afgeleid worden, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische verschijnselen en een afwijkend EEG. Het kan zijn dat het leervermogen verminderd is, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

Elvanse is niet geïndiceerd bij alle kinderen met ADHD en het besluit om dit geneesmiddel te gebruiken, moet gebaseerd zijn op een zeer grondige beoordeling van de ernst en chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie tot de leeftijd van het kind en de kans op misbruik, verkeerd gebruik of oneigenlijk gebruik.

Het volgen van de juiste educatieve maatregelen is van essentieel belang en doorgaans is psychosociale interventie noodzakelijk. Het gebruik van Elvanse moet steeds op deze wijze plaatsvinden in overeenstemming met de goedgekeurde indicatie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

#### Beoordeling voorafgaand aan behandeling

Voordat dit geneesmiddel wordt voorgeschreven, moet de cardiovasculaire status van de patiënt, inclusief bloeddruk en hartslag, worden beoordeeld in de uitgangssituatie. De volgende zaken moeten gedocumenteerd worden in een uitgebreide anamnese: gelijktijdige medicatie, huidige en doorgemaakte comorbide medische en psychiatrische stoornissen of symptomen, familiale voorgeschiedenis van plotse hartdood/plots onverklaarbaar overlijden en zorgvuldige registratie van lengte en gewicht vóór aanvang van de behandeling in een groeicurve (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

#### Voortdurende controle

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

## ELVANSE, HARDE CAPSULES

### Samenvatting van de productkenmerken

---

- Bij elke dosisaanpassing en ten minste om de zes maanden moeten de bloeddruk en pols op een percentielcurve worden genoteerd.
- Lengte, gewicht en eetlust moeten ten minste om de zes maanden op een groeicurve worden bijgehouden.
- Het ontstaan van *de novo* of verergering van vooraf bestaande psychiatrische stoornissen moet worden gecontroleerd bij elke dosisaanpassing en vervolgens ten minste om de zes maanden en bij elk bezoek.

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

### Dosering

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

De startdosering is 30 mg eenmaal daags 's ochtends in te nemen. Wanneer de clinicus van oordeel is dat een lagere startdosering is aangewezen, kunnen patiënten de behandeling starten met 20 mg eenmaal daags 's ochtends.

De dosis kan met stappen van 10 of 20 mg worden verhoogd, met een tussentijd van ongeveer een week. Elvanse moet oraal worden toegediend in de laagste effectieve dosis.

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

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

### Wijze van toediening

Elvanse kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

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

### Langdurig gebruik

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

### Volwassenen

Bij adolescenten wier symptomen blijven aanhouden tot op volwassen leeftijd en die duidelijk baat hebben bij de behandeling, kan het aangewezen zijn om de behandeling op volwassen leeftijd voort te zetten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Kinderen jonger dan 6 jaar

Elvanse mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. De veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep zijn niet vastgesteld.

### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Vanwege een verminderde klaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of CrCl < 30 ml/min) mag de maximale dosering niet meer dan 50 mg/dag bedragen. Een verdere dosisverlaging moet worden overwogen bij patiënten die dialyse ondergaan. Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

### Patiënten met een leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na behandeling met MAO-remmers (dit kan leiden tot een hypertensieve crisis; zie rubriek 4.5).

Hyperthyreoïdie of thyreotoxicose.

Geagiteerde gemoedstoestanden.

Symptomatische cardiovasculaire ziekte.

Gevorderde arteriosclerose.

Matige tot ernstige hypertensie.

Glaucoom.

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

### Misbruik en verslaving

Bij stimulantia, waaronder Elvanse, bestaat er een kans op misbruik, verkeerd gebruik, verslaving of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden. Artsen dienen hiermee rekening te houden wanneer zij dit product voorschrijven. Stimulantia moeten met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van drugsgebruik of verslaving.

Tolerantie, extreme psychologische afhankelijkheid en ernstige sociale invaliditeit zijn opgetreden bij misbruik van stimulantia. Er is melding gemaakt van patiënten die de dosis amfetaminen hadden verhoogd tot een dosisniveau dat vele malen hoger was dan de aanbevolen dosis. Plotse stopzetting na langdurige toediening van hoge doses leidt tot extreme vermoeidheid en mentale depressie. Er worden ook veranderingen waargenomen in het EEG tijdens de slaap. Manifestaties van chronische intoxicatie met amfetaminen kunnen bestaan uit ernstige dermatosen, uitgesproken insomnie, prikkelbaarheid, hyperactiviteit en veranderingen in persoonlijkheid. De ernstigste manifestatie van chronische intoxicatie is een psychose, die vaak klinisch niet te onderscheiden is van schizofrenie.

### Cardiovasculaire bijwerkingen

#### *Plotse dood bij patiënten met vooraf bestaande structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen*

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

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

#### *Hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen*

Stimulantia veroorzaken een bescheiden verhoging van de gemiddelde bloeddruk (ongeveer 2 - 4 mmHg) en van de gemiddelde hartslag (ongeveer 3 - 6 slagen/min), en deze verhogingen kunnen groter zijn bij bepaalde personen. Hoewel niet verwacht wordt dat deze gemiddelde veranderingen op zich enige gevolgen hebben op korte termijn, moeten alle patiënten gecontroleerd worden op grotere veranderingen in hartslag en bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten wier onderliggende medische aandoeningen gecompromitteerd kunnen worden door verhogingen in bloeddruk of hartslag, bijv. patiënten met vooraf bestaande hypertensie, hartfalen, recent myocardinfarct of ventriculaire aritmie.

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

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

#### *Cardiomyopathie*

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

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

Bij alle patiënten bij wie een behandeling met stimulantia wordt overwogen, moet een zorgvuldige anamnese (inclusief beoordeling van een familiale voorgeschiedenis van plotse dood of ventriculaire aritmie) en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd ter beoordeling van de aanwezigheid van een hartziekte. Indien de bevindingen hiervan op een dergelijke aandoening wijzen, moet bij deze patiënten verder hartonderzoek worden verricht (bijv. electrocardiogram of echocardiografie). Patiënten bij wie tijdens de behandeling met stimulantia symptomen zoals borstkaspijn bij inspanning, onverklaarbare syncope of andere symptomen wijzend op een hartziekte ontstaan, moeten onmiddellijk een hartonderzoek ondergaan.

### Psychiatrische bijwerkingen

#### *Vooraf bestaande psychose*

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

#### *Bipolaire stoornis*

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

#### *Ontstaan van nieuwe psychotische of manische symptomen*

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

#### *Agressie*

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

#### *Tics*

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

### Langdurige onderdrukking van de groei (lengte en gewicht)

Stimulantia zijn in verband gebracht met een vertraging van de gewichtstoename en een afname van de te bereiken lengte. Tijdens de behandeling met stimulantia moet de groei worden gecontroleerd en moet de behandeling mogelijk worden onderbroken bij patiënten bij wie de groei of gewichtstoename niet zoals verwacht verloopt. Lengte, gewicht en eetlust moeten ten minste om de 6 maanden worden genoteerd.

In een gecontroleerd onderzoek met patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar bedroegen de gemiddelde (SD) veranderingen in lichaamsgewicht na zeven weken -2,35 (2,084) kg voor Elvanse, +0,87 (1,102) kg voor placebo en -1,36 (1,552) kg voor methylfenidaathydrochloride.

### Insulten

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

insulten moet de behandeling worden stopgezet.

#### Visusstoornis

Accommodatiestoornissen en wazig zien zijn gemeld bij behandeling met stimulantia.

#### Voorschrijven en afleveren

Om het risico op mogelijke overdosering door de patiënt zoveel mogelijk te beperken, moet de laagst mogelijke zinvolle hoeveelheid van Elvanse voorgeschreven of afgeleverd worden.

#### Gebruik met andere sympathicomimetica

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

#### Gebruik bij volwassenen

Als men er niet in geslaagd is om de behandeling stop te zetten wanneer een adolescent de leeftijd van 18 jaar heeft bereikt, kan het nodig zijn om de behandeling op volwassen leeftijd voort te zetten. De noodzaak van verdere behandeling van deze volwassenen moet regelmatig en jaarlijks worden beoordeeld.

#### Hulstof met bekend effect:

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

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

#### *In-vitro*-enzymremming

*In-vitro*-experimenten met humane microsomen tonen een geringe remming van CYP2D6 door amfetamine en een geringe remming van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 door een of meer metabolieten. Hoewel de klinische significantie van deze interactie waarschijnlijk minimaal is, moet hiermee rekening worden gehouden bij de toediening van geneesmiddelen die via deze route gemetaboliseerd worden.

#### Middelen waarvan de bloedspiegel beïnvloed kan worden door Elvanse

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

Venlafaxine met verlengde afgifte: In een onderzoek naar geneesmiddelinteracties induceerde de toediening van 225 mg venlafaxine, een CYP2D6-substraat, met verlengde afgifte in combinatie met 70 mg Elvanse een verlaging van 9% van de  $C_{max}$  en een verlaging van 17% van de AUC voor de primaire actieve metaboliet o-desmethylvenlafaxine, en een verhoging van 10% van de  $C_{max}$  en een verhoging van 13% van de AUC voor venlafaxine. Dexamfetamine kan een zwakke remmer van CYP2D6 zijn. Lisdexamfetamine heeft geen effect op de AUC en de  $C_{max}$  van venlafaxine en o-desmethylvenlafaxine samen. Men verwacht niet dat deze kleine veranderingen klinisch betekenisvol zijn. In dit onderzoek werd geen effect op de blootstelling aan dexamfetamine waargenomen na gelijktijdige toediening van venlafaxine met verlengde afgifte en Elvanse.

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

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

Monoamineoxidaseremmers

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

Serotonerge geneesmiddelen

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

Middelen waarvan de effecten verminderd kunnen worden door amfetaminen

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

Middelen waarvan de effecten versterkt kunnen worden door amfetaminen

Amfetaminen versterken de analgetische effecten van narcotische analgetica.

Middelen die de effecten van amfetaminen kunnen verminderen

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

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

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

Gebruik met alcohol

Er zijn beperkte gegevens over de mogelijke interactie met alcohol.

Interacties tussen geneesmiddelen en laboratoriumonderzoeken

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



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

### Zwangerschap

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

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

De arts moet de behandeling met Elvanse bespreken met vrouwelijke patiënten die menstrueren. Elvanse mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

In een onderzoek met ratten bleek amfetamine geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te hebben (zie rubriek 5.3). Het effect van Elvanse op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht.

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De volgende definities gelden voor de frequenteterminologie die hierna wordt gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )  
Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

**ELVANSE, HARDE CAPSULES**  
 Samenvatting van de productkenmerken

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

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

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Kinderen (6 tot en met 12 jaar)</b>	<b>Adolescenten (13 tot en met 17 jaar)</b>	<b>Volwassenen</b>
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>	Anafylactische reactie	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Overgevoeligheid	Soms	Soms	Soms
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<b>Psychische stoornissen</b>	*Insomnie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Agitatie	Soms	Soms	Vaak
	Angst	Soms	Vaak	Vaak
	Spraakzucht	Soms	Soms	Soms
	Verminderd libido	Niet van toepassing	Niet gemeld	Vaak
	Depressie	Soms	Vaak	Soms
	Tic	Vaak	Soms	Soms
	Affectlabiliteit	Vaak	Soms	Vaak
	Dysforie	Soms	Soms	Soms
	Euforie	Frequentie niet bekend	Soms	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit	Soms	Soms	Vaak
	Bruxisme	Soms	Soms	Vaak
	Dermatillomanie	Soms	Soms	Soms
	Psychotische episodes	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Manie	Soms	Soms	Soms
	Hallucinatie	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
Agressie	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend	
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Rusteloosheid	Soms	Vaak	Vaak
	Tremor	Soms	Vaak	Vaak
	Sommolentie	Vaak	Vaak	Soms
	Insult	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
	Dyskinesie	Soms	Soms	Soms
	Dysgeusie	Soms	Soms	Soms
Syncope	Soms	Soms	Soms	
<b>Oogaandoeningen</b>	Wazig zien	Soms	Frequentie niet bekend	Soms
	Mydriase	Soms	Soms	Frequentie niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>	Tachycardie	Vaak	Vaak	Vaak
	Hartkloppingen	Soms	Vaak	Vaak
	Cardiomyopathie	Frequentie niet bekend	Soms	Frequentie niet bekend
	QTc-verlenging	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>	Fenomeen van Raynaud	Soms	Frequentie niet bekend	Frequentie niet bekend
<b>Ademhalings stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>	Dyspneu	Soms	Vaak	Vaak
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Droge mond	Vaak	Vaak	Zeer vaak
	Diarree	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Soms	Vaak

**ELVANSE, HARDE CAPSULES**  
 Samenvatting van de productkenmerken

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Insomnie*

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

*Gewicht verlaagd*

In een 4 weken durend, gecontroleerd onderzoek met Elvanse bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies vanaf de uitgangssituatie tot het eindpunt respectievelijk 0,4; 0,9 en 1,1 kg voor patiënten die toegewezen waren aan de behandeling met Elvanse in een dosering van 30 mg, 50 mg en 70 mg, vergeleken met een gewichtstoename van 0,5 kg voor patiënten die placebo ontvingen. Hogere doses gingen gepaard met een groter gewichtsverlies na 4 weken behandeling. Zorgvuldige controle van het gewicht bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar die gedurende 12 maanden Elvanse ontvingen, geeft aan dat voortgezette behandeling (d.w.z. een behandeling van 7 dagen per week gedurende een jaar) de groeisnelheid gemeten op basis van het lichaamsgewicht vertraagt, zoals werd aangetoond met een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie van -13,4 percentiel gedurende een periode van 1 jaar. De gemiddelde percentielen in de uitgangssituatie (n = 271) en na 12 maanden (n = 146) waren respectievelijk 60,9 en 47,2.

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

Bij kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) die gedurende twee jaar Elvanse ontvingen, gaf zorgvuldige gewichtscontrole aan dat consistent medicatiegebruik (d.w.z. behandeling van 7 dagen per week gedurende twee jaar) resulteerde in een vertraging van de groei, gemeten op basis van het lichaamsgewicht. Bij kinderen en adolescenten bedroegen de gemiddelde gewichtpercentielen en standaardafwijkingen (SD) in de uitgangssituatie (n = 314) en na 24 maanden

(week 104, n = 189) respectievelijk 65,4 (SD 27,11) en 48,2 (SD 29,94). De voor leeftijd en geslacht genormaliseerde, gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot 2 jaar bedroeg -16,9 percentiel (SD 17,33).

#### *Eosinofiele hepatitis*

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

#### *Angio-oedeem*

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

#### *Syndroom van Stevens-Johnson*

Er zijn geen gevallen gemeld in de klinische onderzoeken.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

De behandeling van acute intoxicatie met amfetaminen is grotendeels symptomatisch en omvat een maagspoeling, toediening van actieve kool, toediening van een laxans en sedatie. Verzuring van de urine verhoogt de uitscheiding van amfetaminen, maar verhoogt vermoedelijk het risico op acuut nierfalen indien er sprake is van myoglobulinurie. Wanneer de overdosering met amfetaminen gecompliceerd wordt door acute, ernstige hypertensie is intraveneuze toediening van fentolamine gesuggereerd. Doorgaans volgt er echter een geleidelijke daling van de bloeddruk wanneer voldoende sedatie is bereikt.

Lisdexamfetamine en dexamfetamine zijn niet dialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

Amfetaminen zijn niet-catecholamine sympathicomimetische aminen met een CZS-stimulerende werking. Het therapeutische werkingsmechanisme van amfetamine bij ADHD is niet volledig vastgesteld, maar er wordt aangenomen dat het is toe te schrijven aan het vermogen om de heropname van noradrenaline en dopamine in het presynaptische neuron te blokkeren en om de afgifte van deze

monoaminen in de extraneuronale ruimte te verhogen. *In vitro* bindt de prodrug, lisdexamfetamine, niet aan de plaatsen die verantwoordelijk zijn voor de heropname van noradrenaline en dopamine.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

### *Pediatrische patiënten*

In het Europese fase III-hoofdonderzoek SPD489-325 werden 336 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar beoordeeld. In dit zeven weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en actief gecontroleerde onderzoek naar dosisoptimalisatie vertoonde Elvanse een significant grotere werkzaamheid dan placebo.

De *ADHD Rating Scale* is een maat voor de kernsymptomen van ADHD. De voor placebo aangepaste, gemiddelde afname van de ADHD-RS-IV-totaalscore vanaf de uitgangssituatie bij patiënten die met Elvanse behandeld werden, bedroeg 18,6 ( $p < 0,001$ ). Bij elk bezoek tijdens de behandeling en bij het eindpunt waren de percentages proefpersonen die de vooraf bepaalde responscriteria bereikten (een afname van  $\geq 30\%$  van de ADHD-RS-IV-totaalscore vanaf de uitgangssituatie en een CGI-I-waarde van 1 of 2) significant hoger ( $p < 0,001$ ) voor Elvanse vergeleken met placebo. Het eindpunt van dit onderzoek wordt gedefinieerd in Tabel 1. De resultaten waren ook significant hoger voor Elvanse in vergelijking met placebo bij beoordeling van de afzonderlijke onderdelen van de responscriteria. Daarnaast waren de gemiddelde scores voor ADHD-symptomen na stopzetting van de behandeling niet hoger dan de scores in de uitgangssituatie voorafgaand aan de behandeling, wat erop wijst dat er geen reboundeffect was.

Naast een vermindering van de symptomen heeft klinisch onderzoek aangetoond dat Elvanse de functionele uitkomsten significant verbetert. In Onderzoek SPD489-325 in het bijzonder, toonde 75,0% van de proefpersonen die Elvanse kregen een verbetering (gedefinieerd als 'zeer veel verbeterd' of 'veel verbeterd') op de *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I)-beoordelingsschaal in vergelijking met 14,2% bij placebo ( $p < 0,001$ ).

Elvanse toonde een significante verbetering in het bereiken van academische prestaties bij kinderen, gemeten met behulp van het *Health Related Quality of life* instrument, het *Parent Report Form* van het *Child Health and Illness Profile-Child Edition* (CHIP-CE:PRF)-prestatiedomein. Elvanse toonde een significante verbetering vanaf de uitgangssituatie in vergelijking met placebo (Elvanse: 9,4 ten opzichte van placebo -1,1) met een gemiddeld verschil tussen de twee behandelingsgroepen van 10,5 ( $p < 0,001$ ).

**Tabel 1: Uitkomstresultaten voor Onderzoek SPD489-325 bij eindpunt<sup>1</sup> (volledige analyseset)**

	Lisdexamfetaminedimesylaat	Placebo	Methylfenidaathydrochloride
<b>Verandering in de ADHD-RS-IV-totaalscore</b>			
Kleinste-kwadratengemiddelde	-24,3	-5,7	-18,7
Effectgrootte (t.o.v. van placebo)	1,804	N.v.t.	1,263
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
<b>ADHD-RS-IV-responders</b>			
Patiënten met een respons <sup>2</sup>	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)

**ELVANSE, HARDE CAPSULES**  
 Samenvatting van de productkenmerken

Vershil in respons met placebo	61,0	N.v.t.	45,6
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
<b>CGI-I-responders</b>			
Patiënten met Verbetering <sup>3</sup>	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9% (63/107)
Vershil in verbetering met placebo	60,8	N.v.t.	44,7
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001
<b>Verandering in CHIP-CE: PRF-prestatiedomein</b>			
Kleinste-kwadratengemiddelde	9,4	-1,1	6,4
Effectgrootte (t.o.v. placebo)	1,280	N.v.t.	0,912
P-waarde (t.o.v. placebo)	< 0,001	N.v.t.	< 0,001

<sup>1</sup> Eindpunt = het laatste bezoek tijdens de behandeling na de uitgangssituatie van de dosisoptimalisatie- of dosisonderhoudsperiode (bezoek 1 - 7) met een geldige waarde

<sup>2</sup> Respons wordt gedefinieerd als een percentuele afname van de ADHD-RS-IV-totaalscore van  $\geq 30\%$  vanaf de uitgangssituatie

<sup>3</sup> Verbetering ('zeer veel verbeterd' of 'veel verbeterd')

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

Een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar dosisoptimalisatie werd uitgevoerd met kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar (n = 267) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. In dit negen weken durende onderzoek werden de patiënten gerandomiseerd (1:1) naar een dagelijkse ochtenddosis Elvanse (30, 50 of 70 mg/dag) of naar atomoxetine (in een dosis van maximaal 100 mg, aangepast aan het gewicht van de proefpersoon). Tijdens een 4 weken durende dosisoptimalisatieperiode werden de patiënten getitreerd totdat een optimale dosis werd bereikt op basis van bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (*treatment-emergent adverse events*, TEAE's) en klinische beoordeling. Bij de patiënten die met Elvanse werden behandeld, was de tijd tot eerste respons korter in vergelijking met de patiënten die met atomoxetine behandeld werden (mediaan respectievelijk 13,0 en 21,0 dagen; p = 0,003), waarbij een respons gedefinieerd werd als een CGI-I-score van 1 (zeer veel verbeterd) of 2 (veel verbeterd) op een van de bezoeken tijdens de dubbelblinde behandeling. Over alle dubbelblinde behandelingsbezoeken heen was het aantal responders in de groep met Elvanse consistent hoger dan het aantal responders in de groep met atomoxetine. Het verschil varieerde van 16 - 24 procentpunten. Op het eindpunt van het onderzoek bedroegen de kleinste-kwadratengemiddelden voor de verandering van de ADHD-RS-IV-totaalscore voor Elvanse en atomoxetine vanaf de uitgangssituatie respectievelijk -26,1 en -19,7, met een verschil van -6,4 tussen beide groepen.

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

ADHD-RS-totaalscore vanaf de uitgangssituatie tot week 6) en de belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyse (bij het laatste onderzoeksbezoek op de CGI-I) (zie Tabel 2).

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

SPD489-405	Primaire ADHD-RS-IV in week 8		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Totaalscore in de uitgangssituatie	N		89	179	184
	Gemiddelde (SE)		38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)
Verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 8	N		67	139	152
	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		-13,4 (1,19)	-25,6 (0,82)	-23,5 (0,80)
Vershil lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		N.v.t.	-2,1 (1,15)	N.v.t.
	(95%-BI) [a]			-4,3; 0,2	
	Effectgrootte [b]			0,2	
	p-waarde			0,0717	
Vershil actief t.o.v. placebo	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		N.v.t.	-12,2 (1,45)	-10,1 (1,43)
	(95%-BI) [a]			-15,1; -9,4	-13,0; -7,3
	Effectgrootte [b]			1,16	0,97
	p-waarde			< 0,0001	< 0,0001
<b>Belangrijkste secundaire eindpunt op de CGI-I</b>					
Aantal geanalyseerde proefpersonen (n)			89	178	184
Verbeterd (%) [c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Niet verbeterd (%) [d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH [e]			N.v.t.	0,6165	N.v.t.
Actieve behandeling t.o.v. placebo [e]			N.v.t.	< 0,0001	< 0,0001
SPD489-406	Primaire ADHD-RS-IV in week 6		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Totaalscore in de uitgangssituatie	N		106	210	216
	Gemiddelde (SE)		36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
Verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 6	N		93	175	181
	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-22,1 (0,73)
Vershil lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		N.v.t.	-3,4 (1,04)	N.v.t.
	(95%-BI) [a]			-5,4; -1,3	
	Effectgrootte [b]			0,33	
	p-waarde			0,0013	
Vershil actief t.o.v. placebo	Kleinste-kwadratengemiddelde (SE) [a]		N.v.t.	-8,5 (1,27)	-5,1 (1,27)
	(95%-BI) [a]			-11,0; -6,0	-7,6; -2,6
	Effectgrootte [b]			0,82	0,50
	p-waarde			< 0,0001	< 0,0001
<b>Belangrijkste secundaire eindpunt op de CGI-I</b>					
Aantal geanalyseerde proefpersonen (n)			106	210	216
Verbeterd (%) [c]			53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Niet verbeterd (%) [d]			53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexamfetamine t.o.v. OROS-MPH [e]			N.v.t.	0,0188	N.v.t.
Actieve behandeling t.o.v. placebo [e]			N.v.t.	< 0,0001	0,0002

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

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

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

## ELVANSE, HARDE CAPSULES

### Samenvatting van de productkenmerken

---

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

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

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

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

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

#### *Volwassen populatie*

De werkzaamheid van Elvanse bij de behandeling van ADHD werd vastgesteld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen dat werd uitgevoerd met 420 volwassen patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 55 jaar die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD. Vergeleken met placebo werden voor alle doses van Elvanse significante verbeteringen van de ADHD-symptomen vastgesteld op basis van de door de onderzoeker toegekende totaalscore op de ADHD-RS voor volwassenen. De behandeling met Elvanse verminderde op significante wijze de graad van functionele beperking, gemeten op basis van de verbetering op de CGI-I-beoordelingsschaal vergeleken met placebo.

Daarnaast werd het behoud van het effect aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met ontwenning als opzet waarin volwassenen (n = 123) werden opgenomen die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD en die bij opname in het onderzoek gedurende minimaal 6 maanden behandeld waren met Elvanse. Een significant lager aantal patiënten dat behandeld werd met Elvanse voldeed aan de criteria voor recidief (8,9%) vergeleken met patiënten die placebo kregen (75,0%) in de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningssfase. Recidief werd gedefinieerd als een toename van  $\geq 50\%$  van de ADHD-RS-IV-totaalscore vanaf randomisatie en een toename van  $\geq 2$  punten op de CGI-S-score ten opzichte van de CGI-S-score bij randomisatie.

#### *Onderzoek naar de kans op misbruik*

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



## ELVANSE, HARDE CAPSULES

### Samenvatting van de productkenmerken

---

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

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

### Biotransformatie

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

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

### Eliminatie

Na orale toediening van een dosis radioactief gemerkt lisdexamfetamedimesylaat van 70 mg aan 6 gezonde proefpersonen, werd ongeveer 96% van de radioactiviteit van de orale dosis teruggevonden in de urine en slechts 0,3% in de feces gedurende een periode van 120 uur. Van de radioactiviteit die in de urine werd teruggevonden, was 42% van de dosis gerelateerd aan amfetamine, 25% aan hippuurzuur en 2% was intact lisdexamfetamine. De plasmaconcentratie van niet-omgezet lisdexamfetamine is laag en van voorbijgaande aard, en is doorgaans niet-kwantificeerbaar 8 uur na

toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van lisdexamfetamine bedroeg doorgaans gemiddeld minder dan één uur in onderzoek met lisdexamfetamedimesylaat bij vrijwilligers. De halfwaardetijd van dexamfetamine is 11 uur.

### Speciale populaties

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

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

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

In een farmacokinetisch onderzoek met 40 proefpersonen (8 proefpersonen in elk van de vijf groepen ingedeeld volgens nierfunctie: normale functie, lichte nierinsufficiëntie, matige nierinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie en terminale nierinsufficiëntie) was de klaring van dexamfetamine verlaagd van 0,7 l/uur/kg bij normale proefpersonen tot 0,4 l/uur/kg bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of CrCl < 30 ml/min).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

Er werden geen bijwerkingen op de ontwikkeling van het zenuwstelsel of het voortplantingsvermogen vastgesteld na toediening van herhaalde doses lisdexamfetamedimesylaat aan jonge ratten en honden.

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

Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (*d*- of *d,l*-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen. Effecten op het gedrag die gemeld zijn, omvatten leer- en geheugenstoornissen, veranderde locomotorische activiteit en veranderingen in de seksuele functie. Vergelijkbaar onderzoek is niet uitgevoerd met Elvanse.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose.  
Croscarmellose natrium.  
Magnesiumstearaat.

#### Omhulsel van de capsule

Gelatine.  
Zwarte inkt (schellak en zwart ijzeroxide E172).

*Kleurstoffen van het omhulsel van de capsule:*

20 mg: titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).  
30 mg: titaandioxide (E171) en erytrosine (E127).  
40 mg: titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133), zwart ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).  
50 mg: titaandioxide (E171) en briljantblauw FCF (E133).  
60 mg: titaandioxide (E171) en briljantblauw FCF (E133).  
70 mg: titaandioxide (E171), briljantblauw FCF (E133) en erytrosine (E127).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

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

Fles van hogedichtheidpolyethyleen en een dop van polypropyleen die moeilijk is te openen door kinderen, verzegeld met een afsluiting van folie.

Verpakkingsgrootten: 28 of 30 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 - 58 Baggot Street Lower  
D02 Y754 Dublin 2  
Ierland

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

Elvanse 20 mg, harde capsules: RVG 124498  
Elvanse 30 mg, harde capsules: RVG 124489  
Elvanse 40 mg, harde capsules: RVG 124499  
Elvanse 50 mg, harde capsules: RVG 124496  
Elvanse 60 mg, harde capsules: RVG 124500  
Elvanse 70 mg, harde capsules: RVG 124497

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2019  
Datum van laatste verlenging: 3 mei 2021

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 mei 2021