

Bijlage 10: Beschrijving van de in de richtlijn besproken medicijnen

METHYLFENIDAAT

- 5 **Beschikbare preparaten/doseringen**
- | | |
|----------------|--|
| Methylfenidaat | Tablet 5 mg, 10 mg (werkingsduur 2-4 uur). |
| Ritalin | Tablet 10 mg (werkingsduur 2-4 uur). |
| Medikinet | Tablet 5 mg, 10 mg, 20 mg (werkingsduur 3-4 uur). |
| Equasym | Capsule met gereguleerde afgifte ('XL') (werkingsduur 6-8 uur) 10 mg, 20 mg, 30 mg. |
| Medikinet | Capsule met gereguleerde werking ('CR') (werkingsduur 6-8 uur) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. |
| Concerta | Tablet met verlengde werking (werkingsduur 8-12 uur) 18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg. |
- 10
- 15 In Nederland is ook een magistraal bereid dexmethylfenidaatpreparaat, en methylfenidaatpreparaat met verlengde afgifte (werkingsduur 6 uur) beschikbaar.

Farmacologische eigenschappen

- 20 Methylfenidaat wordt binnen 30 minuten opgenomen uit het maag-darmkanaal, uitscheiding vindt plaats via de urine. Metabolisering: snel en extensief tot inactieve metaboliet. Eliminatie: vnl. met de urine als metaboliet. $T_{1/2}$ =gewone tablet ca. 2 uur; Concerta ca. 3½ uur; Equasym XL gem. 2 uur; Medikinet CR 3,2 uur.

Aanbevolen dosering

- 25 De dosis en het doseringsinterval worden getitreerd op basis van effect en bijwerkingen, in een proefperiode van 4 tot 6 weken. De gebruikelijke startdosis van kortwerkend methylfenidaat is 4 x 10 mg; van langwerkend methylfenidaat een equivalente dosering. De gemiddelde dagdosering ligt tussen 40 en 100 mg. De maximum dosering van methylfenidaat bij volwassenen is onbekend; in de praktijk komen de meeste patiënten uit beneden een totale dosering van 150 mg per dag. Bij het gebruik van kortwerkende preparaten moet rekening gehouden worden met het optreden van rebound bij het uitwerken van de medicatie. Strikt regelmatige inname van de medicatie is daarom aangewezen.
- 30

Contra-indicaties

- 35 Onbehandelde cardiovasculaire aandoeningen (o.a. ernstige hypertensie, hartfalen, ernstige aritmieën, angina pectoris), onbehandelde bipolaire I-stoornis, psychose, hyperthyreoïdie, glaucoom, feochromocytoom, anorexia, psychose, ernstige depressie, angststoornis, cerebrovasculaire aandoeningen, epilepsie.
- 40

Zwangerschap en lactatie

- 45 Er zijn beperkte gegevens over teratogenese bij de mens. Hoewel eerste gegevens over blootstelling aan methylfenidaat tijdens het eerste trimester in de zwangerschap geen toename van risico op aangeboren afwijkingen laten zien, zijn meer casussen nodig om zeker te zijn van de veiligheid in de zwangerschap (Dideriksen e.a., 2013). Grootschalig Deens bevolkingsonderzoek toont vaker een Apgar-score <10 aan bij vrouwen met ADHD die ADHD-medicatie gebruiken in de zwangerschap, vergeleken met hen die dit niet

deden (Bro e.a., 2015). Voorlopig advies blijft: ontraden tijdens zwangerschap. Gaat over in moedermelk. Advies: ontraden tijdens borstvoeding.

Bijwerkingen

5 Zeer vaak (>10%): slaapproblemen (met name inslaapproblemen), hoofdpijn, verminderde eetlust, gewichtsverlies.

Vaak (1-10%): hartkloppingen, droge mond, huiduitslag, psychose.

Interacties

10 Hoewel onderzoeksgegevens hierover beperkt zijn, blijkt uit klinische ervaring dat methylfenidaat veilig gebruikt kan worden in combinatie met andere ADHD-medicatie en met de meeste andere psychofarmaca (Treurer 2013; Slatkoff & Greenfield, 2006). Combineren met antipsychotica kan de centraal stimulerende effecten van methylfenidaat tegengaan.

15 Gebruik van methylfenidaat kan het effect van alcohol versterken; omgekeerd kan het gebruik van alcohol de bijwerkingen van methylfenidaat versterken.

Waarschuwingen & voorzorgen

20 Risico op misbruik (door derden) van met name de kortwerkende preparaten.

Opmerkingen

Methylfenidaat valt onder de bepalingen van de Opiumwet. Dit geldt ook voor de langwerkende preparaten.

25

Nederlandse registratie (SmPC¹⁰ tekst CBG)

Methylfenidaat is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) bij kinderen van 6 jaar en ouder in die gevallen waarbij uitsluitend orthopedagogie onvoldoende blijkt te zijn.

30

¹⁰ SmPC: Summary of Product Characteristics: het hier vermelde citaat komt uit de registratietekst van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), dat voor Nederland de registratie van medicijnen verzorgt.

DEXAMFETAMINE

Beschikbare preparaten/doseringen¹¹

Dexamfetamine Tablet 5 mg (werkingsduur 4-5 uur)

- 5 In Nederland is ook een magistraal bereid dexamfetamine-preparaat met verlengde afgifte (werkingsduur 8 uur) beschikbaar.

Farmacologische eigenschappen

- 10 Goede resorptie in de darm. Metabolisering: deels in de lever, waarschijnlijk deels door CYP2D6. Eliminatie via de urine.

Aanbevolen dosering

- 15 De dosis en het doseringsinterval worden getitreerd op basis van effect en bijwerkingen, in een proefperiode van 4 tot 6 weken. De gebruikelijke startdosis van kortwerkend dexamfetamine is 3 x 5 mg; van langwerkend een equivalente dosering. De gemiddelde dagdosering ligt tussen 15 en 40 mg. De maximum dosering van dexamfetamine bij volwassenen is onbekend; in de praktijk komen de meeste patiënten uit beneden een totale dosering van 80 mg per dag. Bij het gebruik van kortwerkende preparaten moet rekening gehouden worden met het optreden van rebound bij het uitwerken van de
20 medicatie. Strikt regelmatige inname van de medicatie is daarom aangewezen.

Contra-indicaties

- 25 Onbehandelde cardiovasculaire aandoeningen (o.a. ernstige hypertensie, hartfalen, ernstige aritmieën, angina pectoris), onbehandelde bipolaire I-stoornis, psychose, hyperthyreoïdie, glaucoom, feochromocytoom, anorexia, psychose, ernstige depressie, angststoornis, cerebrovasculaire aandoeningen, epilepsie.

Zwangerschap en lactatie

- 30 Teratogenese: beperkte gegevens bij mensen, bij dieren aanwijzingen voor schadelijkheid bij hoge doseringen. Advies: Gebruik ontraden.
Overgang in de moedermelk: Ja. Advies: Gebruik tijdens borstvoeding ontraden.

Bijwerkingen

- 35 Zeer vaak (>10%): slaapproblemen (met name inslaapproblemen), hoofdpijn, verminderde eetlust, gewichtsverlies.
Vaak (1-10%): hartkloppingen, droge mond, huiduitslag, psychose.

Interacties

¹¹ In de Verenigde Staten zijn verschillende langwerkende amfetaminepreparaten beschikbaar:

- Dexedrine spansule (werkingsduur 6-8 uur)

- Adderall XR een gemengd amfetaminepreparaat (mixed amphetamine salts, werkingsduur 10-12 uur). Mixed amphetamine salts (MAS) is een combinatie van vier amfetaminezouten: racemisch amfetamineaspartaatmonohydraat, racemisch amfetaminesulfaat, dextroamfetaminesaccharide, en dextroamfetaminesulfaat.

- Elvanse, lisdexamfetamine (combinatie van L-lysine en D-amfetamine, werkingsduur 12-14 uur), een preparaat specifiek ontwikkeld om misbruik te voorkomen.

Lisdexamfetaminedimesylaat is een therapeutisch niet actief geneesmiddel zolang dextroamfetamine verbonden is met l-lysine, een natuurlijk voorkomend aminozuur. Het geneesmiddel wordt pas farmacologisch actief in het maag-darmkanaal, als dextroamfetamine wordt losgemaakt van l-lysine. Hierdoor is de mogelijkheid op misbruik van dit preparaat gering.

Dexamfetamine kan veilig gebruikt worden in combinatie met de meeste andere psychofarmaca. Combineren met antipsychotica kan de centraal stimulerende effecten van dexamfetamine tegengaan.

5 **Waarschuwingen & voorzorgen**

Risico op misbruik (door derden) van met name de kortwerkende preparaten.

Opmerkingen

Dexamfetamine valt onder de bepalingen van de Opiumwet.

10

Nederlandse registratie (SmPC tekst CBG)

Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.

15

ATOMOXETINE

Beschikbare preparaten/doseringen

Strattera capsule 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg

5

Farmacologische eigenschappen

Darmresorptie: snel en bijna volledig. Plasma-eiwitbinding: 98%. Metabolisering: vnl. via CYP2D6 o.a. oxidatief tot de actieve metaboliet 4-hydroxyatomoxetine (die snel wordt geglucuronideerd) en de minder actieve N-demethylatomoxetine. Bij trage metaboliseerders is de plasmaconcentratie circa 5× hoger dan bij snelle metaboliseerders. Eliminatie: vnl. met de urine als 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide metaboliet. $T_{1/2}$ =3,6 uur bij snelle metaboliseerders en 21 uur bij langzame metaboliseerders.

15 Aanbevolen dosering

De startdosis bij volwassenen is 40 mg. Na 1 tot 2 weken wordt de dosis verhoogd tot 80-100 mg. Het effect is pas adequaat te beoordelen na 6 weken gebruik. Maximale dosering 100 mg/dag. Eén dosering per dag is voldoende.

20 Contra-indicaties

Nauwe kamerhoekglaucoom.
Ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen.

Zwangerschap en lactatie

25 Teratogenese: geen gegevens voor mensen. Grootschalig Deens bevolkingsonderzoek toont vaker een Apgar-score <10 aan bij vrouwen met ADHD die ADHD-medicatie gebruiken in de zwangerschap, vergeleken met hen die dit niet deden (Bro e.a., 2015). Bij dieren geen aanwijzingen voor schadelijkheid. Advies: gebruik ontraden.
Overgang in moedermelk: bij de mens onbekend, wel bij dieren. Advies: gebruik
30 ontraden tijdens borstvoeding.

Bijwerkingen

35 Zeer vaak (>10%): hoofdpijn, sedatie, moeheid, afgenomen eetlust, slapeloosheid, buikpijn, misselijkheid, braken, verhoogde bloeddruk (+ 2-4 mmHg), versnelde hartslag (+ 6-9 slagen/minuut).
Vaak (1-10%): droge mond, seksuele disfunctie, urineretentie.
In zeldzame gevallen is melding gemaakt van suïcidale ideatie.

Interacties

40 Atomoxetine kan veilig gecombineerd worden met methylfenidaat en dexamfetamine (Treuer e.a., 2013; Slatkoff & Greenfield, 2006).

Waarschuwingen & voorzorgen

Geen.

45

Nederlandse registratie (SmPC-tekst CBG)

Atomoxetine is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij jongeren tot 18 jaar en bij volwassenen als onderdeel van een breed behandelprogramma.

50

BUPROPION

Beschikbare preparaten/doseringen

Wellbutrin Tablet met gereguleerde afgifte ('XR') 150 mg, 300 mg.

5

Farmacologische eigenschappen

Metabolisering: in de lever tot o.a. de actieve metabolieten hydroxybupropion (vnl. via CYP2B6) en threohydrobupropion en erythrohydrobupropion (niet via CYP-enzymen).

Eliminatie: vnl. met de urine, vnl. als metabolieten. $T_{1/2}$ =ca. 20 uur (bupropion en hydroxybupropion), ca. 37 uur (threohydrobupropion), 33 uur (erythrohydrobupropion).

10

Aanbevolen dosering

De startdosis bij volwassenen is 150 mg. De dosis wordt per week met 150 mg verhoogd, tot een maximale dagdosering van 450 mg. Het effect is pas na minimaal 4 weken gebruik te beoordelen. Eén dosering per dag is voldoende.

15

Contra-indicaties

Ernstige levercirrose.

Manifeste epilepsie of een (voor)geschiedenis van convulsies.

20

Anorexie.

Abrupte onthouding van alcohol of benzodiazepinen.

Zwangerschap en lactatie

Teratogenese: Er zijn geen aanwijzingen dat na blootstelling aan bupropion gedurende het eerste trimester het risico van aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen groter is dan van andere antidepressiva. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Advies: bupropion alleen overwegen indien de te verwachten voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's.

25

Overgang in de moedermelk: ja, zowel bupropion als de actieve metabolieten. Advies: ontraden tijdens borstvoeding.

30

Bijwerkingen

(Zeer) vaak (>1%): slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, concentratiestoornissen, opwindning, onrust, angst, maag-darmstoornissen (zoals misselijkheid, braken, buikpijn en obstipatie), anorexie, acuut exantheem. Bij hogere doseringen (450 mg) is de kans op epileptische insulten verhoogd (4/1000).

35

Interacties

Op basis van klinische ervaring kan bupropion veilig gecombineerd worden met methylfenidaat en dexamfetamine.

40

Waarschuwingen & voorzorgen

Bupropion kan de epilepsiedrempel verlagen. Navragen van epileptische insulten in de voorgeschiedenis is aangewezen.

45

Nederlandse registratie (SmPC tekst CBG)

Bupropion is bestemd voor de behandeling van depressieve episodes, en als een hulpmiddel bij het stoppen met roken in combinatie met ondersteuning van de motivatie om te stoppen met roken voor nicotineafhankelijke patiënten.

MODAFINIL

Beschikbare preparaten/doseringen

	Modafinil	Tablet 100 mg.
5	Modiodal	Tablet 100 mg.

Farmacologische eigenschappen

- Resorptie: goed, maar langzaam. Metabolisering: in de lever. De belangrijkste metaboliet (modafinilzuur) is niet werkzaam. Eliminatie: vnl. met de urine, 10% onveranderd.
- 10 $T_{1/2}$ =na meerdere doses 15 uur.

Aanbevolen dosering

- Gebruikelijke dosering 200 mg/dag. Bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen geprobeerd worden. Eén dosering in de ochtend is voldoende.
- 15

Contra-indicaties

Ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie. Cardiale aritmieën.

Zwangerschap en lactatie

- 20 Teratogenese: beperkte gegevens bij de mens, bij dieren toxische effecten op de voortplanting. Advies: niet gebruiken.
- Overgang in moedermelk: Ja. Advies: niet gebruiken bij borstvoeding.

Bijwerkingen

- 25 Zeer vaak (>10%): hoofdpijn.
- Vaak (1-10%): verminderde eetlust, nervositeit, slapeloosheid, duizeligheid, misselijkheid, droge mond.

Interacties

- 30 Geen bijzonderheden.

Waarschuwingen & voorzorgen

Geen bijzonderheden.

- 35 **Nederlandse registratie** (SmPC-tekst CBG)

Modafinil is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van overmatige slaperigheid geassocieerd met narcolepsie met of zonder kataplexie.