



Advies 16188A00 - Indicatieve orale limietwaarde voor amfetamine en methamfetamine

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	E/124049/01/AA V/093130/24/VO
Stof	Amfetamine (CAS 300-62-9) en Methamfetamine (CAS 537-46-2)
Datum aanvraag	17-1-2024
Datum rapportage	9-2-2024
Auteur(s)	Gaby Eliesen
Toetsers(s)	Liesbeth Geraets Marja Pronk
Datum toetsing	7-2-2024
Versie en status advies	A00 – Getoetst volgens interne RIVM- procedure

Inhoud

1	Inleiding	2
1.1	Vraagstelling.....	2
1.2	Werkwijze	2
2	Informatie over de stof.....	2
2.1	Kenmerken van de stof	2
2.2	Toepassing van de stof	4
3	Toxicologische informatie.....	5
3.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	5
3.2	Relevante toxicologische informatie	6
3.3	Evaluatie	11
4	Conclusies	12
	Referenties.....	13

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

In het kader van een aanvraag voor een ad hoc-interventiewaarde heeft RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor orale humane blootstelling (oraal i-MTR_{humanaan}) afgeleid voor de stoffen:

- Amfetamine (CAS 300-62-9)
- Methamfetamine (CAS 537-46-2)

1.2 Werkwijze

De afleiding van de orale i-MTR_{humanaan} is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

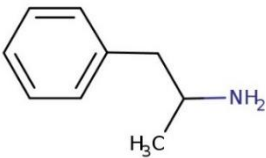
2 Informatie over de stof

2.1 Kenmerken van de stof

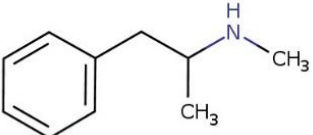
Amfetamine is een racemisch mengsel van dexamfetamine (ook wel aangeduid als d-amfetamine of S-(+)amfetamine) en levamfetamine (ook wel aangeduid als l-amfetamine of R-(-)amfetamine) (NVIC 2023a). Methamfetamine is een racemisch mengsel van d-methamfetamine (ook wel aangeduid als S-(+)-methamfetamine) en l-methamfetamine (ook wel als R-(-)methamfetamine aangeduid) (NVIC 2023b).

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat zoals overgenomen uit de ECHA database (ECHA 2024). In de tabellen 3 en 4 staan enkele stofeigenschappen weergegeven.

Tabel 1. Identiteit en status van amfetamine

Stofnaam	Amfetamine
IUPAC-naam	1-phenylpropan-2-amine
Synoniemen	Amphetamine
CAS-nummer	300-62-9
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidseffecten)	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris (gezondheidseffecten)	Acute Tox. 1 (H300); Acute Tox. 2 (H300)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ¹	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₉ H ₁₃ N
Smiles	CC(N)CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

Tabel 2: Identiteit en status van methamfetamine

Stofnaam	Methamfetamine
IUPAC-naam	methyl(1-phenylpropan-2-yl)amine
Synoniemen	Metamphetamine
CAS-nummer	537-46-2
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidseffecten)	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris (gezondheidseffecten)	Acute Tox. 3 (H301); Repr. 2 (H361)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₁₀ H ₁₅ N
Smiles	CNC(C)CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

¹ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel 3: Stofeigenschappen en gedrag in het milieu van amfetamine

Parameter	Waarde	Eenheid	Bron
molmassa	135,21	g/mol	US EPA (2012)
log K_{ow}	1,76	-	US EPA (2012)
Wateroplosbaarheid	28000	mg/L	US EPA (2012)
Dampspanning V_p	32,0	Pa (20 °C)	US EPA (2012)
Henry coëfficiënt	0,109	Pa m ³ /mol	US EPA (2012)
pK _a	9,9 10,13		PubChem (2024a)

Tabel 4: Stofeigenschappen en gedrag van het milieu van methamfetamine

Parameter	Waarde	Eenheid	Bron
molmassa	149,24	g/mol	US EPA (2012)
log K_{ow}	2,07	-	US EPA (2012)
Wateroplosbaarheid	13290	mg/L	US EPA (2012)
Dampspanning V_p	0,598	Pa (25 °C)	US EPA (2012)
Henry coëfficiënt	0,24	Pa m ³ /mol	US EPA (2012)
pK _a	9,99 9,87		PubChem (2024b)

2.2 Toepassing van de stof

Amfetaminen stimuleren het centraal zenuwstelsel door de afgifte van dopamine en noradrenaline in het centraal zenuwstelsel te verhogen (NVIC 2023a). Naast amfetamine en methamfetamine behoren bijvoorbeeld ook methylfenidaat, methyleendioximethamfetamine (MDMA, ecstasy), 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDA) en 3,4-methylenedioxy-N-ethylamfetamine (MDEA) tot de amfetaminen. Deze stoffen zijn qua structuurformule wel verschillend van amfetamine en methamfetamine, in die zin dat ze ook andere groepen in de structuur bevatten. De indicatieve MTR-afleiding beperkt zich tot amfetamine en methamfetamine. Of andere amfetaminen een soortgelijke werking en metabolisme hebben als amfetamine en methamfetamine valt buiten de scope van deze indicatieve MTR-afleiding en is daarom niet verder onderzocht.

Zowel amfetamine als methamfetamine worden in Nederland gebruikt als recreatieve drug en zijn opgenomen op de lijst van harddrugs in de Opiumwet². Dexamfetamine wordt in Nederland gebruikt als geneesmiddel bij de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar en off-label bij kinderen vanaf 3 jaar (Farmacotherapeutisch Kompas 2024a). Ook lisdexamfetamine, de inactieve prodrug van dexamfetamine, wordt gebruikt bij de behandeling van ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar (Farmacotherapeutisch Kompas 2024b). Methamfetamine is in Nederland niet in gebruik als geneesmiddel. In het buitenland wordt methamfetamine incidenteel toegepast bij de behandeling van ADHD, obesitas en narcolepsie (NVIC 2023b).

² <https://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2023-01-01#Bijlage1>

Dexamfetamine (d-amfetamine) heeft een sterker stimulerend effect dan l-amfetamine op het centrale zenuwstelsel en een zwakkere werking op het perifere zenuwstelsel; l-amfetamine heeft een iets sterker cardiovasculaire stimulerend effect dan d-amfetamine (NVIC 2023a). D-methamfetamine heeft de sterkste werking op het centrale zenuwstelsel in vergelijking tot de l-variant, en is de isomeer in therapeutische producten voor o.a. ADHD (niet in Nederland verkrijgbaar) en in illegale producten (NVIC 2023b). L-methamfetamine heeft een minder sterke werking op het centrale zenuwstelsel, mogelijk maar 10-20% van de activiteit van d-amfetamine (NVIC 2023b). Methamfetamine is meer lipofiel dan amfetamine, waardoor het in grotere mate het centrale zenuwstelsel bereikt; bij een vergelijkbare dosis zal methamfetamine dus meer of sterkere effecten op het centrale zenuwstelsel veroorzaken dan amfetamine (NVIC 2023b).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Er is geen toxicologische beoordeling door de registrant uit het REACH registratiedossier beschikbaar.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell, 2015	Provisional ADI (p-ADI): 0,05 µg amfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op een OEL van 0,035 mg/m ³ vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8 uur (10 m ³) en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd).
Khan en Nicell, 2015	p-ADI: 0,0071 µg methamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op de laagste orale farmacologisch actieve dosis (5 mg/d = 0,071 mg/kg lg/d, gebaseerd op 70 kg) met een AF van 10000 (niet gespecificeerd)
Khan en Nicell, 2015	p-ADI: 0,011 µg dexamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op een OEL van 0,008 mg/m ³ vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8 uur (10 m ³) en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd)

Van der Aa et al. (RIVM), 2010	Indicatieve ADI: 5 µg methamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op de gebruikelijke effectieve orale farmacologisch actieve dosis (20 mg/dag = 0,5 mg/kg lg/d, gebaseerd op 40 kg) met een AF van 100.
--------------------------------	--	--

AF: Assessment Factor; OEL: Occupational Exposure Limit

Khan en Nicell (2015) hebben voor amfetamine, dexamfetamine en methamfetamine een provisional ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) afgeleid. Voor amfetamine en dexamfetamine is deze afgeleid op basis van een, door de industrie vastgestelde, OEL (Occupational Exposure Limit) van respectievelijk 0,035 en 0,008 mg/m³. De OEL's zijn eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een assessment factor (AF) van 100 (de opbouw hiervan is niet gespecificeerd). Voor methamfetamine is de provisional ADI gebaseerd op de laagste orale farmacologische actieve dosis van 5 mg/dag. Deze dosering wordt gedeeld door 70 (standaard gewicht volwassene) en een AF van 10000 (niet gespecificeerd).

Het RIVM heeft in 2010 een indicatieve drinkwater richtwaarde voor methamfetamine afgeleid op basis van indicatieve ADI die gebaseerd is op de laagste orale farmacologisch actieve dosering (Van der Aa et al., 2010). Daarvoor werd de gebruikelijke effectieve dosering (de onderhoudsdosering) van 20-25 mg per dag bij kinderen vanaf 6 jaar genomen. Deze is gedeeld door een lichaamsgewicht van 40 kg en een standaard AF van 100 die niet is gespecificeerd.

3.2 Relevante toxicologische informatie

De stoffen amfetamine en methamfetamine, zijn onder REACH geregistreerd als intermediair. De REACH registratiedossiers bevatten geen toxicologische informatie (ECHA, 2024).

Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. Voor geneesmiddelen, zoals dexamfetamine, zijn de toelatingsdossiers niet openbaar beschikbaar, dus ook niet de toxicologische informatie daarin. Wel beschikbaar zijn de gebruiksvoorschriften en openbare informatie in de SmPC (Samenvatting van de productkenmerken), registratieteksten en het Farmacotherapeutisch Kompas. Daarnaast is ook gebruik gemaakt van informatie van het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC).

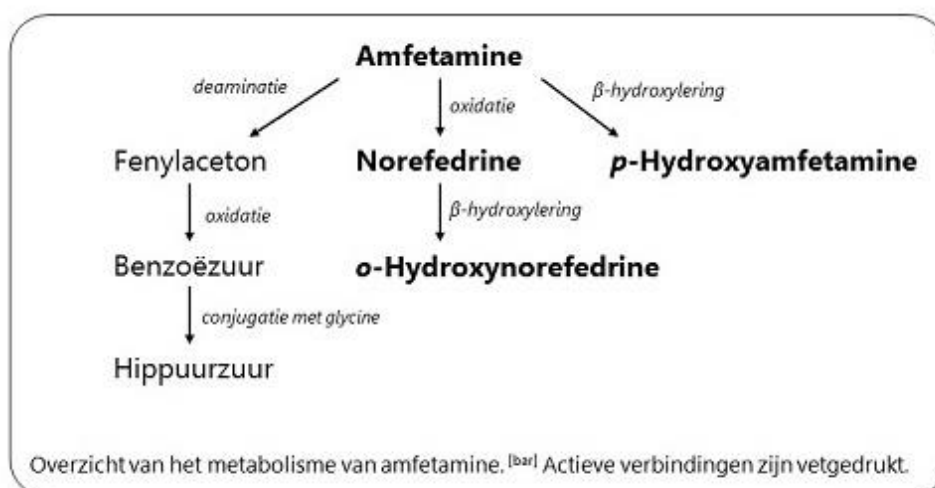
3.2.1 Metabolisme

De onderstaande informatie over het metabolisme van (dex)amfetamine en methamfetamine is rechtstreeks overgenomen uit de stofmonografieën van het NVIC over deze stoffen (NVIC 2023a+b).

(Dex)amfetamine wordt in de lever gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, oxidatie en deaminatie (zie figuur hieronder, waar

amfetamine staat kan ook dex- of levo-amfetamine staan). De enzymen CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 spelen hierbij mogelijk een rol.

- Het grootste deel van amfetamine wordt tot inactieve metabolieten omgezet; eerst via deaminatie tot fenylaceton, vervolgens via oxidatie tot benzoëzuur en via conjugatie to hippuurzuur.
- Na hydroxylering (via CYP2D6) of oxidatie ontstaan de actieve metabolieten norefedrine, o-hydroxynorefedrine en p-hydroxyamfetamine (= 4-hydroxyamfetamine); deze werden in zeer kleine hoeveelheden in urine teruggevonden. De actieve metabolieten worden vervolgens via conjugatiereacties met glucuronide of sulfaat geïnactiveerd.
- De metabolisatie van dexamfetamine tot dex-norefedrine verloopt sneller dan de metabolisatie van levo-amfetamine tot levo-norefedrine; Er zijn in de geraadpleegde literatuur geen aanwijzingen gevonden dat dit verschil in metabolisatie tussen de enantiomeren het ontstaan van het klinisch beeld en de behandeling beïnvloedt.

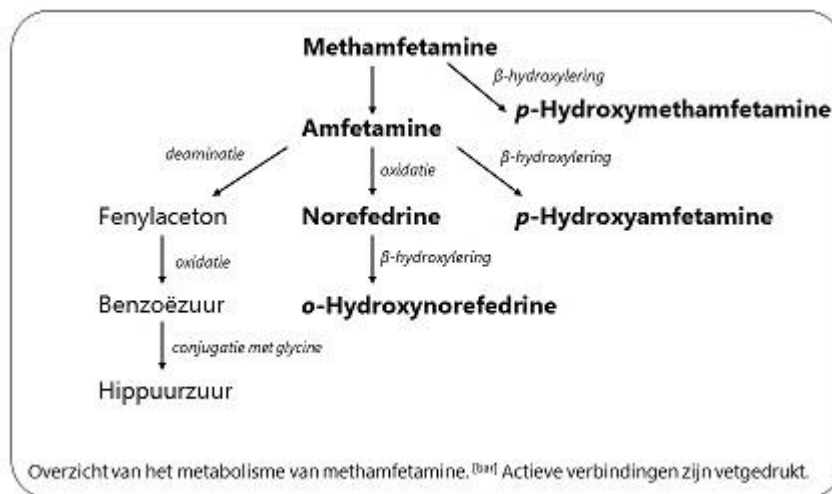


Methamfetamine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, N-dealkylering en deaminatie (zie figuur hieronder); de enzymen CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 spelen hierbij mogelijk een rol. CYP2D6 is mogelijk betrokken bij hydroxylerings- en demethyleringsreacties, van de andere CYP enzymen is niet beschreven waarbij ze betrokken zijn.

- De eerste stap in de biotransformatie van methamfetamine is de omzetting tot p-hoxymethamfetamine en amfetamine (beide zijn actieve metabolieten). Andere bronnen vermelden dat p-hoxymethamfetamine een inactieve metaboliet is. Vermoedelijk spelen deze actieve metabolieten een relatief kleine rol bij de toxiciteit van methamfetamine; 15% van de dosis wordt als p-hoxymethamfetamine en 2-7% als amfetamine in de urine uitgescheiden.
- Het grootste deel van amfetamine wordt vervolgens tot inactieve metabolieten omgezet; eerst via deaminatie tot fenylaceton,

vervolgens via oxidatie tot benzoëzuur en via conjugatie tot hippuurzuur.

- Amfetamine wordt ook omgezet tot norefedrine, o-hydroxynorefedrine en p-hydroxyamfetamine (= 4-hydroxyamfetamine); dit zijn actieve metabolieten die in zeer kleine hoeveelheden in urine zijn teruggevonden. De actieve metabolieten worden vervolgens via conjugatiereacties met glucuronide of sulfaat geïnactiveerd.



Lisdexamfetamine, de inactieve prodrug van dexamfetamine, wordt eerst door erythrocyten gehydrolyseerd tot dexamfetamine en l-lysine (Farmacotherapeutisch Kompas 2024b), waarna dexamfetamine verder gemetaboliseerd wordt zoals boven beschreven.

3.2.2 Informatie uit preklinische dierstudies

Onderstaande informatie is rechtstreeks overgenomen uit de SmPCs van de geneesmiddelen dexamfetamine (SmPC Tentin 2022) en lisdexamfetamine (SmPC Elvanse 2023).

Algemene toxiciteit

Dierstudies naar algemene toxiciteit, veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit van dexamfetamine toonden geen bijwerkingen die niet reeds bekend waren bij de mens (SmPC Tentin 2022).

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

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering waren de belangrijkste bevindingen veranderingen in gedrag zoals een verhoogde activiteit die kenmerkend is voor het gebruik van stimulantia, in

combinatie met een vermindering van de gewichtstoename, de groei en de voedselinname, hetgeen wordt beschouwd als een gevolg van een overdreven farmacologische respons (SmPC Elvanse 2023).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Lisdexamfetaminedimesylaat 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 lisdexamfetaminedimesylaat. Er werden geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in onderzoek waarin d-, l-amfetamine (enantiomeerratio 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 vrouwelijk ratten (SmPC Elvanse 2023).

Reproductietoxiciteit

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 (SmPC Tentin 2022).

Lisdexamfetaminedimesylaat 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. Amfetamine (d- tot l-enantiomeerratio van 3:1) had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij de rat in doses tot 20 mg/kg/dag. Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (d- of d,l-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen.

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

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

Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (d- of d,l-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen. Vergelijkbaar onderzoek is niet uitgevoerd met lisdexamfetaminedimesylaat. Een beoordeling van de vruchtbaarheid na het staken van de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat werd echter uitgevoerd in een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten. Daarbij werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (SmPC Elvanse 2023).

3.2.3 *Informatie over het gebruik bij mensen*

Therapeutische doseringen

In Nederland wordt dexamfetamine (als dexamfetamine sulfaat) bij kinderen van 6-17 jaar gebruikt in een begindosering van 5 mg/dag 1-2 keer per dag eventueel te verhogen tot maximaal 20 mg/dag en in uitzonderlijke gevallen 40 mg/dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a). Off-label wordt in kinderen vanaf 3 jaar een onderhoudsdosering van 0,15-0,5 mg/kg lg per dag toegepast met een maximum van 1 mg/kg lg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a). Het aandeel d-amfetamine base in de dexamfetamine sulfaat tabletten in Nederland is ongeveer 75% op basis van het molecuulgewicht; 5 mg dexamfetamine sulfaat komt overeen met 3,6 mg dexamfetamine.

Lisdexamfetamine (als lisdexamfetaminedimesylaat) wordt in Nederland gebruikt bij kinderen vanaf 6 jaar met een startdosering van 20-30 mg/dag en indien nodig kan dit opgehoogd worden tot maximaal 70 mg/dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023b). Lisdexamfetaminedimesylaat 20 mg komt overeen met 5,9 mg dexamfetamine (SmPC Elvanse 2023).

Methamfetamine (als methamfetaminehydrochloride) wordt in de Verenigde Staten gebruikt bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen. De startdosering is 5 mg/dag en de gewoonlijk effectieve dosis is 20-25 mg/dag (NVIC 2023b). Het aandeel methamfetamine in de formuleringen is ongeveer 80% op basis van het molecuulgewicht; 5 mg methamfetaminehydrochloride komt overeen met 4 mg methamfetamine.

Bijwerkingen

Bij het gebruik van dexamfetamine en lisdexamfetamine treden er soms bijwerkingen op (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a+b). Vaak voorkomende bijwerkingen (>10%) zijn verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename of gewichtsverlies, slapeloosheid en nervositeit. Daarnaast komen onder andere effecten op het hartritme (o.a. tachycardie), buikpijn, hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, gewrichtspijn en abnormaal gedrag vaak voor (1-10%).

Gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode

Het advies uit het Farmacotherapeutisch Kompas is als volgt (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a+b):

In Nederland is het advies om dexamfetamine niet te gebruiken in het 2^e en 3^e trimester. In het 1^e trimester is het waarschijnlijk veilig. Voor lisdexamfetamine wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden. Uit onderzoek bij meer dan 7000 zwangerschappen met gebruik van dexamfetamine tijdens het 1^e trimester van de zwangerschap is geen vergroot risico op aangeboren afwijkingen of hartafwijkingen gebleken. Over andere effecten op de zwangerschap of het ongeboren kind kan geen uitspraak gedaan worden. Wanneer dexamfetamine tot het eind van de zwangerschap wordt gebruikt, kunnen er mogelijk onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. In studies over recreatief gebruik van amfetamine, wordt een grotere kans op vroeggeboorte en effect op de groei en geboortegewicht gezien. Dit risico is groter bij een hoge dosis. Amfetamine komt in de moedermelk en het wordt afgeraden borstvoeding te geven of het middel tijdens lactatie te gebruiken.

In de Verenigde Staten heeft de Food and Drug Administration (FDA) geneesmiddelen met methamfetamine of amfetamine geregistreerd onder zwangerschaps categorie C (Label Adderall 2017 en Label Desoxyn 2015). Dat wil zeggen dat er effecten in dierstudies gevonden zijn, maar er geen adequate humane studies zijn.

3.3 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een orale i-MTR_{humanaan} afgeleid voor amfetamine. Voor methamfetamine is er eerder wel een indicatieve ADI afgeleid (Van der Aa et al., 2010). Deze indicatieve ADI wordt niet overgenomen voor de huidige i-MTR-afleiding, omdat deze niet conform de huidige methodiek is afgeleid (er is bijvoorbeeld uitgegaan van de gemiddelde effectieve dosering in plaats van de laagste farmacologisch actieve dosering).

Khan en Nicell (2015) hebben voor amfetamine en dexamfetamine een provisional ADI afgeleid van respectievelijk 0,05 en 0,011 µg/kg lg per dag, op basis van inhalatoire grenswaarden voor de werkplek (zie paragraaf 3.1). De afleidingswijze van deze grenswaarden voor de werkplek is niet gerapporteerd. Daarnaast hebben Khan en Nicell (2015) voor methamfetamine een provisional ADI afgeleid van 0,0071 µg/kg lg per dag, gebaseerd op de laagste orale farmacologisch actieve dosis, maar is de keuze voor de assessment factor van 10000 niet toegelicht. Deze provisional ADIs worden vanwege de beperkte rapportage niet overgenomen voor de huidige MTR-afleiding.

Op basis van de beschikbare gegevens lijken amfetamine en methamfetamine een gelijk werkingsmechanisme te hebben (zie paragraaf 2). Daarnaast wordt methamfetamine deels omgezet naar amfetamine, zijn ze beide een substraat voor CYP2D6 en hebben ze dezelfde farmacologisch actieve metabolieten (zie paragraaf 3.2.1). Daarom kan worden aangenomen dat er een additief effect is en moet er

in de af te leiden orale i-MTR_{humaan} rekening worden gehouden met het totaal aan amfetamine en methamfetamine.

De afwezigheid van informatie over de toxicologie van methamfetamine en de summiere gegevens daarover voor amfetamine laten het niet toe deze data te gebruiken als uitgangspunt voor de afleiding van de somnorm. Daarom wordt de laagste orale therapeutische dosis als uitgangspunt genomen. De laagst aanbevolen dosering voor dexamfetamine is 3,6 mg/dag, tegen 4 mg/dag voor methamfetamine. Dit geldt voor kinderen van 6-17 jaar. Om tot de laagste farmacologisch actieve dosis te komen, wordt deze dagdosering gedeeld door het standaard lichaamsgewicht van 70 kg (aangenomen wordt dat een kind van 17 ongeveer evenveel weegt als een volwassene). Vervolgens wordt er een assessment factor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit. De berekening voor de orale i-MTR_{humaan} is als volgt:

$$\frac{3,6 \text{ mg/dag}}{1000 \times 70 \text{ kg}} = 0,05 \text{ } \mu\text{g/kg lg per dag}$$

Deze orale i-MTR_{humaan} geldt voor de som van amfetamine en methamfetamine.

4 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof het afgeleide orale i-MTR_{humaan} weergegeven.

Stof	Oraal i-MTR _{humaan}
Som van amfetamine (CAS 300-62-9) en methamfetamine (CAS 537-46-2)	0,05 $\mu\text{g/kg lg per dag}$

Opgemerkt wordt dat de groep van amfetaminen meer stoffen omvat. Het is niet onderzocht of deze somnorm van toepassing is op meer stoffen dan alleen amfetamine en methamfetamine. Dit valt buiten de scope van de huidige opdracht.

Referenties

De Poorter L, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE (2015)
Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM
Rapport 2015-0057. RIVM Bilthoven.

ECHA (2024). ECHACHEM, ECHA chemicals database. Beschikbaar via:
<https://chem.echa.europa.eu/>, bezocht februari 2024.

Farmacotherapeutisch Kompas. 2024a. Preparaattekst Dexamfetamine.
Beschikbaar via:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamfetamine>, bezocht februari 2024.

Farmacotherapeutisch Kompas. 2024b. Preparaattekst
Lisdexamfetamine. Beschikbaar via:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lisdexamfetamine>, bezocht februari 2024.

Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically
Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85

Label Adderall. 2017. Beschikbaar via:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011522s043lbl.pdf, bezocht februari 2024.

Label Desoxyn. 2015. Beschikbaar via:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/005378s028lbl.pdf, bezocht februari 2024

NVIC. 2023a. Monografie (Dex)amfetamine. Versie 15-08-2023.
Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht februari 2024.

NVIC. 2023b. Monografie Methamfetamine. Versie 15-08-2023.
Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht februari 2024.

Pubchem. 2024a. Amphetamine. Beschikbaar via:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007>, bezocht februari 2024.

Pubchem. 2024b. Methamphetamine. Beschikbaar via:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836>, bezocht februari 2024.

SmPC Elvanse. 2023. Samenvatting van de productkenmerken van
Elvanse (lisdexamfetamedimesylaat). Beschikbaar via:
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124498_smpc.pdf, bezocht februari 2024.

SmPC Tentin. 2022. Samenvatting van de productkenmerken van Tentin
(dexamfetaminesulfaat). Beschikbaar via:

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h126113_smpc.pdf, bezocht februari 2024.

US EPA. 2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11 United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009. RIVM Report 703719064/2010.