

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elvanse Adult 20 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 30 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 40 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 50 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 60 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 70 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 20 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 5,9 mg deksamfetamiinia.

30 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 30 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 8,9 mg deksamfetamiinia.

40 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 40 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 11,9 mg deksamfetamiinia.

50 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 50 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 14,8 mg deksamfetamiinia.

60 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 60 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 17,8 mg deksamfetamiinia.

70 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 70 mg lisdexsamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 20,8 mg deksamfetamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Elvanse Adult 20 mg kapseli: kermanvalkoinen läpinäkymätön runko-osa ja kermanvalkoinen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 20 mg.
Elvanse Adult 30 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 30 mg.
Elvanse Adult 40 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sininen/vihreä läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 40 mg.
Elvanse Adult 50 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sininen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 50 mg.
Elvanse Adult 60 mg kapseli: vedensininen läpinäkymätön runko-osa ja vedensininen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 60 mg.
Elvanse Adult 70 mg kapseli: sininen läpinäkymätön runko-osa ja vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 70 mg.

Yhden kapselin pituus on noin 16 mm ja leveys 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elvanse Adult on tarkoitettu aikuisten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa.

Elvanse Adult ei ole tarkoitettu kaikille aikuispotilaille. Lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen on perustuttava potilaan profiilin huolelliseen arviointiin, mukaan lukien oireiden vaikeus- ja kroonisuusasteeseen, päihdekäytön, väärinkäytön ja annospoikkeamien mahdollisuuteen sekä kliiniseen vasteeseen aiemmille ADHD:n läkehoidoille.

Hoito pitää toteuttaa käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Taudinmäärityksen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin ajantasaisten DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen. Aikuisilla ADHD-oireita tulee olla ollut jo lapsuudessa, mikä vahvistetaan takautuvasti (potilaskertomuksen tai, mikäli kertomusta ei ole saatavilla, asianmukaisten, strukturoitujen instrumenttien tai haastattelujen avulla). Potilaan ADHD:n vaikeusasteen on oltava kliinisen arvion perusteella vähintään kohtalainen eli potilaan toimintakyvyn tulee olla heikentynyt vähintään kohtalaisesti kahdella tai useammalla elämänaalueella (esimerkiksi sosiaalinen, akateeminen ja/tai työhön liittyvä toimintakyky), ja tämän toimintakyvyn heikentymisen tulee vaikeuttaa potilaan elämää usealla eri tavalla.

Tämän oireyhtymän tarkkaa syytä ei tunneta eikä siihen ole olemassa yksittäistä diagnostista testiä. Asianmukaisen taudinmäärityksen tekeminen edellyttää lääketieteellisten, psykologisten, kasvatuksellisten ja sosiaalisten erityismenetelmien käyttöä.

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia, käyttäytymiseen liittyviä, ammatillisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa. Hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla aikuisilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, impulsiivisuus ja yliaktiivisuus.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa asianmukaisen, käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Hoitoa edeltävä arviointi

Ennen lääkkeen määräämistä potilaalle on tehtävä kardiovaskulaarisen tilan lähtötasoarviointi, mukaan lukien verenpaineen ja syketiheyden mittaaminen. Kattavien taustatietojen pitää sisältää potilaan samanaikaiset lääkitykset, aiemmat ja nykyiset samanaikaisesti esiintyvät lääketieteelliset ja psykiatriset sairaudet tai oireet, sydänperäisten tai selittämättömien äkkikuolemien sukuanamneesi sekä hoitoa edeltävä tarkka painomittaus (ks. kohta 4.4).

Muiden stimulanttien tavoin, Elvanse Adult -valmisteen päihdekäytön, väärinkäytön ja annospoikkeamien mahdollisuus on otettava huomioon ennen lääkkeen määräämistä (ks. kohta 4.4).

Jatkuva seuranta

Potilaan psykiatrasta ja kardiovaskulaarista tilaa on seurattava jatkuvasti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja syke on kirjattava aina kun annosta muutetaan ja vähintään 6 kuukauden välein.
- Psykiatristen sairauksien kehittymistä *de novo* tai olemassa olevien psykiatristen sairauksien pahenemista on seurattava aina kun annosta muutetaan ja sen jälkeen vähintään 6 kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä.

Elvanse Adult -valmistetta saavia potilaita on seurattava annospoikkeamien, väärinkäytön ja päihdekäytön varalta.

Annostus

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan hoitotarpeiden ja -vasteen perusteella. Annoksen huolellinen säätäminen on välttämätöntä Elvanse Adult -hoidon alussa.

Aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Jos lääkäri arvioi, että pienempi annos on tarpeen, potilas voi aloittaa hoidon ottamalla 20 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Annosta voidaan suurentaa 10 tai 20 mg kerrallaan noin viikon välein. Elvanse Adult otetaan suun kautta. Hoidossa on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Suosittelun enimmäisannos on 70 mg/vrk. Tätä suurempia annoksia ei ole tutkittu.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulaarisen suodattumisen nopeus 15 - <30 ml/min/1,73 m² tai kreatiniinin puhdistuma <30 ml/min) enimmäisannos ei saa ylittää 50 mg/vrk. Dialyysihoitoa saaville potilaille on harkittava tätäkin pienempää annosta (ks. kohta 5.2).

Hoito on lopetettava, jos oireet eivät lieydy 1 kuukauden kuluessa annoksen asianmukaisen säätämisen jälkeen. Jos potilaalla esiintyy paradoksaalisia oireiden pahenemista tai muita sietämättömiä haittatapahtumia, annosta on pienennettävä tai hoito lopetettava.

Iäkkäät potilaat

Deksamfetamiinin puhdistuma vähenee iäkkäillä, minkä vuoksi annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (glomerulaarisen suodattumisen nopeus 15 - <30 ml/min/1,73 m² tai kreatiniinin puhdistuma <30 ml/min) pienentyneen puhdistuman vuoksi enimmäisannos ei saa ylittää 50 mg/vrk. Dialyysihoitoa saaville potilaille on harkittava tätäkin pienempää annosta. Lisdeksamfetamiinia ja deksamfetamiinia ei voida dialysoida.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Elvanse Adult on tarkoitettu aikuisille.

6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille on saatavana toinen lisdeksamfetamiinidimesilaattia sisältävä valmiste. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Lisdeksamfetamiinidimesilaattia ei saa käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. Turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Elvanse Adult voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Potilas voi joko nielaista Elvanse Adult -kapselin kokonaisuutena tai avata kapselin, tyhjentää koko sisällön ja sekoittaa sen pehmeään ruokaan, esim. jogurttiin tai lasilliseen vettä tai appelsiinimehua. Jos jauheessa on paakkuja, ne voidaan hajottaa lusikalla pehmeään ruokaan tai nesteeseen. Liuosta on sekoitettava, kunnes kapselin sisältö on hajonnut kokonaan. Potilaan on nautittava koko pehmeän ruoan tai nesteen seos heti. Sitä ei saa säilyttää. Vaikuttava aine on liuennut täysin, kun jauhe on hajonnut nesteeseen. Lasiin tai astiaan voi kuitenkin jäädä vaikuttamattomia aineita sisältävä kalvo, kun seos on juotu.

Potilaan on otettava vähintään yksi kapseli vuorokaudessa, eikä kapselin sisältöä saa jakaa.

Jos annos unohtuu, seuraava Elvanse Adult -annos otetaan seuraavana päivänä. Annosten ottamista iltapäivällä pitää välttää, koska se voi aiheuttaa unettomuutta.

Pitkäaikaiskäyttö

ADHD-potilaat saattavat tarvita pitkäkestoista lääkettä. Jos lääkäri päättää määrätä Elvanse Adult -valmistetta pidemmäksi ajaksi (yli 12 kuukaudeksi), hoidon hyödyllisyys on uudelleenarvioitava vähintään kerran vuodessa. Lääkärin on myös harkittava lääkkeettömiä kokeilujaksoja sen arvioimiseksi, miten potilas pärjää ilman lääkettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sympatomimeettisille amiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Samanaikainen monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) käyttö tai tämän lääkkeen käyttö 14 päivän sisällä MAOI-hoidon päättymisestä (seurauksena voi olla verenpaine kriisi; ks. kohta 4.5).
Hypertyreosi tai tyreotoksikoosi.
Kiihtymystilat.
Oireileva sydän-verisuonisairaus.
Pitkälle edennyt arterioskleroosi.
Keskivaikea tai vaikea hypertensio.
Glaukooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Stimulantteihin, lisdeksamfetamiinidimesilaatti mukaan lukien, liittyy päihdekäytön, väärinkäytön ja annospoikkeamisen riski, joka on otettava huomioon tätä lääkettä määrättäessä. Väärinkäytön riski saattaa olla suurempi aikuisilla (etenkin nuorilla aikuisilla) kuin pediatriassa käytössä. Stimulantteja on määrättävä varoen potilaille, joilla on esiintynyt aiempaa päihdekäyttöä tai riippuvuutta.

Amfetamiinien väärinkäyttö voi johtaa psykologiseen riippuvuuteen, johon liittyy eriasteista poikkeavaa käyttäytymistä. Amfetamiinin väärinkäytön oireita voivat olla dermatoosit, unettomuus, ärtyneisyys, ylivilkkaus, mielialojen ailahtelut ja psykoosi. Vieroitusoireita, kuten väsymystä ja masennusta, on raportoitu.

Kardiovaskulaariset haittatapahtumat

Äkkikuolema ja olemassa olevat sydämen rakennepoikkeamat tai muut vakavat sydänvaivat

Lapset ja nuoret: Äkkikuolemia on ilmoitettu keskushermostoa stimuloivia aineita käyttävillä lapsilla ja nuorilla, myös sydämen rakennepoikkeamia tai muita vakavia sydänvaivoja sairastavilla. Vaikka jotkin vakavat sydänvaivat itsessään suurentavat äkkikuoleman vaaraa, stimuloivia valmisteita ei yleisesti ottaen saa antaa lapsille tai nuorille, joilla on tiedossa olevia vakavia sydämen rakennepoikkeamia, sydänlihassairauksia, vakavia sydämen rytmihäiriöitä tai muita vakavia sydänvaivoja, jotka saattavat lisätä herkkyyttä stimuloivan lääkeaineen sympatomimeettisille vaikutuksille.

Aikuiset: Äkkikuolemia, aivohalvauksia ja sydäninfarkteja on ilmoitettu aikuisilla, jotka käyttävät stimuloivia lääkeaineita tavallisina annoksina ADHD:n hoitoon. Vaikka stimulanttien rooli näissä aikuispotilailla todetuissa tapauksissa on tuntematon, aikuisilla on vakavia sydämen rakennepoikkeamia, sydänlihassairauksia, vakavia sydänrytmien poikkeavuuksia, sepelvaltimotauti tai muita vakavia sydänvaivoja todennäköisemmin kuin lapsilla. Stimulanttihoitoa ei yleisesti ottaen saa antaa myöskään aikuisille, joilla on e.m. poikkeavuuksia.

Hypertensio ja muut sydän- ja verisuonitaudit

Stimuloivat lääkkeet aiheuttavat lievää keskimääräisen verenpaineen (noin 2–4 mmHg) ja keskimääräisen syketaajuuden (noin 3–6/min) nousua. Yksittäisissä tapauksissa saattaa esiintyä suurempaakin nousua. Näillä keskimääräisillä muutoksilla ei oleteta olevan lyhyen aikavälin seurauksia,

mutta kaikkia potilaita on seurattava syketaajuuden ja verenpaineen muutosten varalta. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, joiden perussairauksia verenpaineen tai syketaajuuden nousu saattaisi pahentaa. Tämä koskee esimerkiksi potilaita, joilla on verenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, kammioarytmioita tai jotka ovat äskettäin sairastaneet sydäninfarktin.

Lisdeksamfetamiinin on osoitettu pidentävän QTc-aikaa joillakin potilailla. Sitä on käytettävä varoen potilailla, joiden QTc-aika on pidentynyt, jotka saavat QTc-aikaan vaikuttavaa lääkehoitoa tai joilla on merkittävä aiempi sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä.

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on oireileva sydän-verisuonisairaus tai keskivaikea tai vaikea verenpainetauti (ks. kohta 4.3).

Kardiomyopatia

Kardiomyopatiaa on raportoitu amfetamiinin kroonisen käytön yhteydessä. Sitä on raportoitu myös lisdeksamfetamiinidimesilaatin käyttöön liittyen.

Kardiovaskulaarisen tilan arviointi stimulanttihoitoa saavilla potilailla

Kaikille potilaille, joille harkitaan hoitoa stimuloivilla lääkkeillä, on tehtävä huolellinen taustatietojen selvitys (myös äkkikuoleman tai kammioarytmioiden sukuanamneesi) ja lääkärintarkastus mahdollisen sydänsairauden esiintymisen arvioimiseksi. Jos löydökset (esimerkiksi sydänsähkökäyrä tai kaikukardiografia) viittaavat tällaiseen sairauteen, potilaan sydämen tila on arvioitava lisätutkimuksin. Sydämen tila on arvioitava ripeästi, jos potilaalle kehittyy stimulanttihoitoa aikana rasisurintakipua tai muita sydänsairauden viittaavia oireita tai hän pyörtyy selittämättömästä syystä.

Psykiatriset haittatapahtumat

Olemassa oleva psykoosi

Stimuloivien aineiden antaminen saattaa pahentaa käytöshäiriöiden ja ajatushäiriöiden oireita potilailla, joilla on jo olemassa olevia psykoottisia häiriöitä.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa stimulanttihoitoa ADHD-potilaille, joilla on myös kaksisuuntainen mielialahäiriö, sillä hoito voi laukaista tällaisilla potilailla sekamuotoisen/maanisen jakson. Potilaille, joilla on samanaikaisia masennusoireita, on tehtävä riittävät seulontatutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskin selvittämiseksi ennen stimulanttihoitoa aloittamista. Tämän seulonnan yhteydessä potilaalta pitää saada yksityiskohtaiset psykiatriset taustatiedot. Myös suvussa aiemmin esiintyneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennus on selvitettävä.

Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmaantuminen

Stimulantit voivat tavanomaisina annoksina käytettynä aiheuttaa hoidon aikana ilmaantuvia psykoottisia tai maanisia oireita (esim. hallusinaatioita, harhaluuloja tai maniaa) lapsilla ja nuorilla, joilla ei aiemmin ole esiintynyt psykoottista sairautta tai maniaa. Jos tällaisia oireita esiintyy, niiden mahdollinen syy-yhteys stimulanttihoitoon on otettava huomioon. Hoidon lopettaminen saattaa olla aiheellista.

Aggressiivisuus

ADHD:tä sairastavilla lapsilla ja nuorilla havaitaan usein aggressiivista käyttäytymistä tai vihamielisyttä. Näitä oireita on ilmoitettu joitakin ADHD:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, mukaan lukien lisdeksamfetamiinidimesilaattia, koskevissa kliinisissä tutkimuksissa sekä näiden lääkkeiden markkinoilletulon jälkeen. Stimulantit saattavat aiheuttaa aggressiivista käyttäytymistä tai vihamielisyttä. ADHD-hoitoa aloittavia potilaita on seurattava aggressiivisen käyttäytymisen tai vihamielisyyden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta.

Nykimishäiriöt

Stimulanttien on ilmoitettu pahentavan motorisia ja äänellisiä nykimisoireita ja Touretten oireyhtymää. Siksi on tehtävä nykimishäiriöiden ja Touretten oireyhtymän kliininen arviointi ennen stimuloivien lääkkeiden käyttöä.

Pitkäaikainen vaikutus painoon

Stimulanttien käyttöön on liitetty painonlaskua. Potilaan painoa on seurattava stimulanttihoidon aikana, ja hoito on ehkä keskeytettävä, jos potilaan paino laskee.

Kouristuskohotukset

On olemassa jonkin verran kliinistä näyttöä siitä, että stimulantit saattavat madaltaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohotuksia ja potilailla, joilla on todettu aiempia EEG-poikkeavuuksia, mutta ei kouristuskohotuksia, sekä hyvin harvoin potilailla, joilla ei ole ollut aiempia kouristuskohotuksia eikä aiempaa EEG-näyttöä kouristuskohotuksista. Jos potilas saa kouristuskohotuksia, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Näköhäiriöt

Stimulanttihoidon aikana on ilmoitettu silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä.

Määrääminen ja jakelu

Jotta mahdollisen yliannostuksen riski pysyisi mahdollisimman pienenä, lisdeksamfetamiinidimesilaattia saa määrätä tai luovuttaa potilaalle mahdollisimman vähän kerrallaan.

Käyttö muiden sympatomimeettisten lääkeaineiden kanssa

Lisdeksamfetamiinidimesilaattia on käytettävä varoen, jos potilasta hoidetaan muilla sympatomimeettisillä lääkeaineilla (ks. kohta 4.5).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entsyymitoiminnan esto *in vitro*

In vitro -tutkimuksissa lisdeksamfetamiinidimesilaatti ei estänyt tärkeimpiä ihmisen CYP450-isoformeja (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) ihmisen maksan mikrosomisuspensioissa eikä indusoanut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4/5-isoformeja viljellyissä tuoreissa ihmisen maksasoluissa. Lisdeksamfetamiinidimesilaatti ei ollut P-gp:n substraatti MDCKII-soluissa *in vitro* eikä P-gp:n estäjä Caco-2-soluissa *in vitro*, eikä sillä näin ollen odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia P-gp:n kuljettamien lääkkeiden kanssa.

Ihmisillä tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa lisdeksamfetamiinidimesilaatilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C19- tai CYP3A-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Aineet, joiden pitoisuuksiin veressä lisdeksamfetamiinidimesilaatti saattaa vaikuttaa

Depotmuotoinen guanfasiini: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa depotmuotoisen guanfasiinin antaminen yhdessä lisdeksamfetamiinidimesilaatin kanssa suurensi guanfasiinin enimmäispitoisuutta plasmassa (C_{max}) 19 %, kun taas altistus (käyrän alla oleva pinta-ala, AUC) kasvoi 7 %. Näiden pienten muutosten ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä. Tässä tutkimuksessa depotmuotoisen guanfasiinin ja lisdeksamfetamiinidimesilaatin yhteiskäytön ei todettu vaikuttavan deksamfetamiinialtistukseen millään tavalla.

Depotmuotoinen venlafaksiini: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa depotmuotoisen venlafaksiinin (CYP2D6-substraatti) 225 mg:n annoksen antaminen yhdessä 70 mg:n suuruisen lisdeksamfetamiinidimesilaatin kanssa pienensi ensisijaisen aktiivisen metaboliitin, o-desmetyylivenlafaksiinin, C_{\max} -arvoa 9 % ja AUC-arvoa 17 % sekä suurensi venlafaksiinin C_{\max} -arvoa 10 % ja AUC-arvoa 13 %. Deksamfetamiini saattaa olla heikko CYP2D6:n estäjä. Lisdeksamfetamiinilla ei ole mitään vaikutusta venlafaksiinin ja o-desmetyylivenlafaksiinin yhdistelmän AUC- ja C_{\max} -arvoihin. Näiden pienten muutosten ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä. Tässä tutkimuksessa depotmuotoisen venlafaksiinin ja lisdeksamfetamiinidimesilaatin yhteiskäytön ei todettu vaikuttavan deksamfetamiinialtistukseen millään tavalla.

Aineet ja olosuhteet, jotka muuttavat virtsan pH-arvoa ja vaikuttavat virtsaneritykseen ja amfetamiinin puoliintumisaikaan

Askorbiinihappo ja muut virtsaa happamoittavat aineet ja olosuhteet (tiatsididiureetit, runsaasti eläinproteiinia sisältävät ruokavaliot, diabetes, respiratorinen asidoosi) lisäävät virtsaneritystä ja lyhentävät amfetamiinin puoliintumisaikaa. Natriumbikarbonaatti ja muut aineet ja olosuhteet (runsaasti hedelmiä ja vihanneksia sisältävät ruokavaliot, virtsatieinfektiot ja oksentelu), jotka muuttavat virtsaa emäksisemmäksi, vähentävät virtsaneritystä ja pidentävät amfetamiinin puoliintumisaikaa.

Monoamiinioksidaasin estäjät

Amfetamiinia ei pidä antaa monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) annon aikana eikä 14 vuorokauden sen jälkeen, sillä se voi lisätä noradrenaliinin ja muiden monoamiinien vapautumista. Tämä saattaa aiheuttaa vaikeaa päänsärkyä ja muita verenpaine- ja kriisin oireita. Potilaalla saattaa esiintyä erilaisia toksisia neurologisia vaikutuksia ja malignia hyperpyreksiaa, jotka voivat joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.3).

Serotonergiset lääkkeet

Serotoniinireseptoreiden aktivoitumista on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt amfetamiinien, kuten lisdeksamfetamiinidimesilaatin, käytön yhteydessä silloin, kun niitä on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) kanssa. Sitä on myös raportoitu amfetamiiniyliannostuksen, mukaan lukien lisdeksamfetamiinidimesilaatin yliannostuksen, yhteydessä (ks. kohta 4.9).

Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat heikentää

Verenpainelääkkeet: Amfetamiinit saattavat heikentää guanetidiinin tai muiden verenpainelääkkeiden tehoa.

Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat voimistaa

Amfetamiinit voimistavat narkoottisten kipulääkkeiden kipua lievittävää vaikutusta.

Aineet, jotka saattavat heikentää amfetamiinien vaikutuksia

Klooripromatsiini: Klooripromatsiini salpaa dopamiini- ja noradrenaliinireseptoreita ja estää siten amfetamiinien keskushermostoa stimuloivia vaikutuksia.

Haloperidoli: Haloperidoli salpaa dopamiinireseptoreita ja estää siten amfetamiinien keskushermostoa stimuloivia vaikutuksia.

Litiumkarbonaatti: Litiumkarbonaatti saattaa estää amfetamiinien ruokahalua hillitseviä ja stimulatorisia vaikutuksia.

Käyttö alkoholin kanssa

Yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa on tietoa rajoitetusti.

Vaikutukset lääkeaine-/laboratoriotesteihin

Amfetamiinit saattavat suurentaa plasman kortikosteroidipitoisuuksia merkitsevästi. Tämä nousu on suurinta illalla. Amfetamiini saattaa häiritä virtsan steroidimäärityksiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deksamfetamiini, joka on lisdeksamfetamiinin aktiivinen metaboliitti, läpäisee istukan. Tiedot kohorttitutkimuksesta, joka käsitti yhteensä noin 5 570 amfetamiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistunutta raskautta, eivät viittaa synnynäisten epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Tiedot toisesta kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 100 ensimmäisten 20 raskausviikon aikana amfetamiinille altistunutta raskautta, viittaavat suurentuneeseen pre-eklampsian ja ennenaikaisen syntymän riskiin. Raskauden aikana amfetamiinille altistuneilla vastasyntyneillä saattaa esiintyä vieroitusoireita.

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa lisdeksamfetamiinidimesilaatilla ei ollut mitään vaikutusta alkion- tai sikiönkehitykseen tai poikasten eloonjäämiseen, kun sitä annettiin tiineille rotille ja kaniineille suun kautta (ks. kohta 5.3). Lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneilla nuorilla rotilla todettiin kasvun hidastumista kliinisesti merkittävillä altistuksilla.

Lääkärin pitää keskustella lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidosta mahdollisen raskauden tai imetyksen yhteydessä naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi. Lisdeksamfetamiinidimesilaattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on sikiön kohdistuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Amfetamiinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Lisdeksamfetamiinidimesilaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin vaikutusta hedelmällisyyteen ja varhaiseen alkionkehitykseen ei ole tutkittu eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa. Amfetamiinilla ei ole osoitettu olevan vahingollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen rottatutkimuksessa (ks. kohta 5.3). Lisdeksamfetamiinidimesilaatin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lisdeksamfetamiinidimesilaatti voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä kuten silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä. Näillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista vaikutuksista, ja heitä on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos tällaisia vaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset ovat pääasiassa stimulanttien käyttöön yleisesti liittyviä haittavaikutuksia. Aikuisilla havaittuja hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat vähentynyt ruokahalu, unettomuus, suun kuivuminen ja päänsärky.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään kaikki kliinisissä tutkimuksissa todetut ja spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tähtimerkki (*) osoittaa, että taulukon jälkeen on annettu lisätietoja kyseisestä haittavaikutuksesta.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
Immuuni- järjestelmä	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	*Unettomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Kiihtymys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Logorrea	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Heikentynyt libido	Ei oleellinen	Ei raportoitu	Yleinen
	Masennus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Nykimishäiriö	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Affektilabiilius	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Dysforia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Euforia	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Psykomotorinen ylivilkkaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Bruksismi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Dermatillomania	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Psykoottiset kohtaukset	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Mania	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hallusinaatiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Aggressiivisuus	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Levottomuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Vapina	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kouristuskohtaus	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Dyskinesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Dysgeusia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen	Melko harvinainen	Tuntematon	Melko harvinainen
	Mydriaasi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Sydän	Takykardia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	QTc-ajan pidentyminen	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Sydänlihassairaus	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä	Melko harvinainen	Tuntematon	Tuntematon
	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatus- elimistö	Suun kuivuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	*Eosinofiilinen maksatulehdus	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	*Angioedeema	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	*Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Ei oleellinen	Melko harvinainen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ärtyneisyys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Hermostuneisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Kuume	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Tutkimukset	Verenpaineen nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	*Painon lasku	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Unettomuus

Käsittää unettomuuden, nukahtamisvaikeuden, katkonaisen unen ja aamuyöunettomuuden.

Painonlasku pediatriisilla potilailla

Neljä viikkoa kestäneessä, 6–12-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa lisdeksamfetamiinidimesilaattitutkimuksessa keskimääräinen painonlasku lähtötilanteesta päätetapahtumaan oli 0,4 kg, 0,9 kg ja 1,1 kg potilailla, joille oli vastaavasti annettu 30 mg, 50 mg ja 70 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia, verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 0,5 kg:n painonlisäykseen. Suurempiin annoksiin liittyi suurempaa painonlaskua 4 viikon hoidon aikana. Huolellinen painonseuranta lisdeksamfetamiinidimesilaattia yli 12 kuukautta saaneilla, 6–12-vuotiailla lapsilla viittaa siihen, että jatkuva hoito (ts. hoito 7 päivänä viikossa koko vuoden ajan) hidastaa painona mitattua kasvunopeutta, sillä 1 vuoden aikana todettu iän ja sukupuolen suhteen normalisoitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -13,4 prosenttipistettä. Keskimääräiset prosenttipisteet lähtötilanteessa (n = 271) ja 12 kuukauden kohdalla (n = 146) olivat vastaavasti 60,9 ja 47,2.

Neljä viikkoa kestäneessä 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä kontrolloidussa lisdeksamfetamiinidimesilaattitutkimuksessa keskimääräinen painonlasku lähtötilanteesta päätetapahtumaan oli 1,2 kg, 1,9 kg ja 2,3 kg potilailla, joille oli vastaavasti annettu 30 mg, 50 mg ja 70 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia, verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 0,9 kg:n painonlisäykseen. Huolellinen painonseuranta lisdeksamfetamiinidimesilaattia yli 12 kuukautta saaneilla, 13–17-vuotiailla nuorilla viittaa siihen, että jatkuva hoito (ts. hoito 7 päivänä viikossa koko vuoden ajan) hidastaa painona mitattua kasvunopeutta, sillä 1 vuoden aikana todettu iän ja sukupuolen suhteen normalisoitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -6,5 prosenttipistettä. Keskimääräiset prosenttipisteet lähtötilanteessa (n = 265) ja 12 kuukauden kohdalla (n = 156) olivat vastaavasti 66,0 ja 61,5.

Lapsilla ja nuorilla (ikä 6–17 vuotta), jotka saivat lisdeksamfetamiinidimesilaattia kahden vuoden ajan, painon huolellinen tarkkailu antoi viitteitä siitä, että johdonmukainen lääkitys (eli hoitoa 7 päivänä viikossa kahden vuoden ajan) johti kasvun hidastumiseen kehonpainossa mitattuna. Lasten ja nuorten keskimääräiset painon prosenttipisteet ja keskihajonta (SD) lähtötilanteessa (n = 314) ja 24 kuukauden kohdalla (viikko 104, n = 189) olivat 65,4 (SD 27,11) ja 48,2 (SD 29,94). Kahden vuoden aikana todettu iän ja sukupuolen suhteen normalisoitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -16,9 prosenttipistettä (SD 17,33).

Kontrolloidussa kliinisessä lisdeksamfetamiinidimesilaattitutkimuksessa 4–5-vuotiailla lapsilla, jotka saivat 5–30 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia, ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia lasten painoissa lähtötilanteesta 6 viikon seurantajakson loppuun mennessä. Huolellinen painonseuranta 4–5-vuotiailla lapsilla, jotka saivat lisdeksamfetamiinidimesilaattia 12 kuukauden ajan avoimessa jatkotutkimuksessa, antoi viitteitä siitä, että jatkuva hoito (eli hoitoa 7 päivänä viikossa koko vuoden ajan) hidastaisi painonkehityksen perusteella lasten kasvunopeutta keskimäärin -17,92 prosenttipistettä lähtötasosta (iän ja sukupuolen suhteen normalisoitu muutos) (keskihajonta = 13,767). Keskimääräiset prosenttipisteet lähtötasossa (n = 113) ja 12 kuukauden (n = 69) kohdalla olivat 66,51 (keskihajonta = 25,173) ja 47,45 (keskihajonta = 26,144).

Eosinofiilinen maksatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Angioedeema

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannoksen saaneita potilaita hoidettaessa on otettava huomioon deksamfetamiinin hidas vapautuminen lisdeksamfetamiinidimesilaatin antamisen jälkeen.

Amfetamiinien akuutin yliannostuksen ilmentymiä ovat levottomuus, vapina, hyperrefleksia, nopea hengitys, sekavuus, aggressiivisuus, hallusinaatiot, paniikkitilat, hyvin korkea kuume ja rabdomyolyyysi. Keskushermoston stimulaatiota seuraavat tavallisesti väsymys ja masennus. Kardiovaskulaarisia vaikutuksia ovat rytmihäiriöt, hyper- tai hypotensio sekä kollapsi. Maha-suolikanavan oireisiin kuuluvat pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vatsakrampit. Kuolemaan johtavaa myrkytystä edeltävät yleensä kouristukset ja kooma.

Amfetamiinin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä. Akuutin amfetamiinimyrkytyksen hoito on pääasiassa oireenmukaista, ja siihen voi kuulua lääkehiilen antaminen, ulostuslääkkeiden antaminen ja potilaan rauhoittaminen.

Lisdeksamfetamiinia ja deksamfetamiinia ei voida dialysoida.

Jos potilaalla on amfetamiinin yliannostus, kysy ohjeet Myrkytystietokeskuksesta tai hoida siten kuin on kliinisesti aiheellista. Amfetamiinin pitkä vaikutusaika on huomioitava potilaan yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06 BA12.

Vaikutusmekanismi

Lisdeksamfetamiinidimesilaatti on farmakologisesti inaktiivinen aihiolääke. Suun kautta annon jälkeen lisdeksamfetamiini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta ja hydrolysoituu pääasiassa punasolujen toiminnan kautta deksamfetamiiniksi, joka vastaa lääkkeen vaikutuksista.

Amfetamiinit ovat sympatomimeettisiä amiineja, jotka eivät kuulu katekoliamiineihin ja joilla on keskushermostoa stimuloiva vaikutus. Amfetamiinin terapeuttista vaikutustapaa ADHD:ssä ei ole täysin osoitettu. Sen ajatellaan kuitenkin liittyvän lääkeaineen kykyyn estää noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen neuronin ja lisätä näiden monoamiinien vapautumista neuronien ulkopuoliseen tilaan. Aihiolääke lisdeksamfetamiini ei sitoudu *in vitro* kohtiin, jotka vastaavat noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinotosta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin teho ADHD:n hoidossa on osoitettu neljässä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa ja kolmessa 6–12-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa. Kaikkien näiden tutkimusten potilaat täyttivät ADHD:n DSM-IV-TR-kriteerit.

Kun lisdeksamfetamiinidimesilaattia otettiin lapsilla ja aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa kerran vuorokaudessa aamulla, valmisteen teho jatkui vielä 14 tunnin (aikuiset) ja 13 tunnin (lapset) kuluttua annoksen antamisesta.

Aikuispotilaat

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin teho ADHD:n DSM-IV-TR-kriteerit täyttävien aikuisten hoidossa on osoitettu neljässä kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin otettiin 846 potilasta.

Tutkimus 1 oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus aikuisilla potilailla (n = 420). Tässä 4 viikon pituisessa tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin kiinteäannoksisiin hoitoryhmiin, joissa lopullinen annos oli 30, 50 tai 70 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia tai lumelääkettä. Kaikki lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneet koehenkilöt käyttivät 30 mg:n annosta ensimmäisen viikon ajan. Niiden koehenkilöiden annosta, jotka oli satunnaistettu 50 mg:n ja 70 mg:n annosryhmiin, suurennettiin tämän jälkeen 20 mg:lla viikossa, kunnes lopullinen annos saavutettiin. Lumelääkkeeseen verrattuna kaikilla lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksilla havaittiin ADHD-oireiden merkitsevää paranemista tutkijan tekemän aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-arviointiasteikon kokonaispisteissä päätetapahtuman kohdalla (ks. taulukko 1). Lisdeksamfetamiinidimesilaattihoito pienensi toimintakyvyn heikkenemisen astetta merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, kun mittarina oli CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) -arviointiasteikolla tapahtunut paraneminen.

Taulukko 1: Muutos lähtötilanteesta päätetapahtumaan¹ asti aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-arviointiasteikon kokonaispisteissä (täydellinen analyysisarja)

		Lumelääke	30 mg	50 mg	70 mg
Kokonaispisteet lähtötilanteessa	N	62	115	117	120
	Keskiarvo (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Muutos lähtötilanteesta päätetapahtuman kohdalla	N	62	115	117	120
	LS-keskiarvo (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Lumelääkekorjattu ero	LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli) p-arvo	Ei oleellinen	-8,04 (-12,14, -3,95) <0,0001	-9,16 (-13,25, -5,08) <0,0001	-10,41 (-14,49, -6,33) <0,0001

¹ Päätetapahtuma = viimeinen satunnaistuksen jälkeinen hoitoviikko, jolloin saatiin käyvät ADHD-RS-IV-kokonaispisteet

Huomautus: Luottamusvälien ja p-arvojen määrittämiseen käytettiin Dunnettin testiä; p-arvot ovat korjattuja p-arvoja ja niitä tulee verrata kriittiseen alfa-arvoon 0,05.

LS = least squares; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe.

Tutkimus 2 oli 10 viikon pituinen kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin muutosta toiminnanohjauksikäytöksessä, keskeisissä elämänlaatua koskevissa hoitotuloksissa ja ADHD-oireissa ADHD:ta sairastavilla aikuisilla, joiden toiminnanohjaus oli heikentynyt kliinisesti merkittävällä tavalla. Tutkimukseen otettiin 18–55-vuotiaita aikuisia (n = 161), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit seuraavasti: potilaan itsensä raportoimat BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite) -kokonaispisteet ≥ 65 ja aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-arviointiasteikon kokonaispisteet ≥ 28 lähtötilanteessa. Viikon 10 kohdalla potilaiden itsensä raportoimien BRIEF-A GEC -kokonaispisteiden keskiarvo oli 68,3 lumelääkeryhmässä ja 57,2 SPD489-ryhmässä; keskimääräiset least squares -muutokset lähtötilanteesta olivat näissä ryhmissä vastaavasti -11,1 ja -22,3. Vaikutuksen suuruus oli 0,74 SPD489-ryhmän hyväksi. Keskimääräinen least squares -muutos lähtötilanteesta viikolle 10 (-11,2) oli lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen (p < 0,0001). Toissijaiset tehon mittarit eli AIM-A (Adult ADHD Impact Module), aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävä ADHD-RS-arviointiasteikko, CGI-I-arviointiasteikko sekä CAARS-O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) -arviointiasteikon ADHD-indeksin kokonaispisteet (ADHD Index T-score) olivat kaikki merkitsevästi parempia lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimus 3 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, vaihtovuoroinen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin lisdeksamfetamiinidimesilaattia simuloidussa työpaikkaympäristössä. Tutkimukseen otettiin 142 aikuista. Avoimen 4 viikon pituisen annosoptimointivaiheen (30, 50 tai 70 mg/vrk aamuisin) jälkeen koehenkilöt satunnaistettiin yhteen kahdesta hoitojärjestyksestä:

1) lisdeksamfetamiinidimesilaattia (optimoitu annos) yhden viikon ajan, jonka jälkeen lumelääkettä yhden viikon ajan tai 2) lumelääkettä yhden viikon ajan, jonka jälkeen lisdeksamfetamiinidimesilaattia yhden viikon ajan. Tehoa arvioitiin kunkin viikon lopussa käyttämällä PERMP (Permanent Product Measure of Performance) -koetta. PERMP on taitoihin mukautettu matematiikan koe, joka mittaa tarkkaavuutta ADHD:ta sairastavilla. Lisdeksamfetamiinidimesilaattihoito johti lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevään tarkkaavuuden parantumiseen kaikissa annoksen jälkeisissä aikapisteissä, sekä yhden koepäivän keskimääräisinä PERMP-kokonaispisteinä että kunkin mitatun aikapisteen kohdalla. PERMP-kokeet tehtiin 0,5 tuntia ennen annosta sekä 2, 4, 8, 10, 12 ja 14 tuntia annoksen jälkeen.

Tutkimuksessa 4 arvioitiin tehon pysyvyyttä. Tämä tutkimus oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu hoidon lopettamistutkimus, johon otettiin ADHD:n DSM-IV-kriteerit täyttäviä 18–55-vuotiaita aikuisia (n = 123). Tutkimukseen otettaessa koehenkilöiden oli pitänyt dokumentoidusti saada lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa vähintään 6 kuukauden ajan, ja heidän vasteensa tähän hoitoon piti

olla dokumentoidusti ≤ 3 pistettä CGI-S-arviointiasteikolla ja < 22 kokonaispistettä aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävällä ADHD-RS-arviointiasteikolla mitattuna. Aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävällä ADHD-RS-arviointiasteikolla mitataan ADHD:n ydinoireita. Koehenkilöt, joiden hoitovaste säilyi avoimen hoitovaiheen viikolle 3 asti ($n = 116$), voivat osallistua kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun hoidon lopettamisvaiheeseen ja saivat lisdeksamfetamiinidimesilaattialoitussannoksensa ($n = 56$) tai lumelääkettä ($n = 60$). Tehon pysyvyyden lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa saaneilla koehenkilöillä osoitti merkitsevästi pienempi hoidon epäonnistumisen osuus ($< 9\%$) verrattuna lumelääkettä saaneisiin koehenkilöihin (75%) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa hoidon lopettamisvaiheessa. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin $\geq 50\%$:n suurenemisena (pahentumisena) aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-arviointiasteikon kokonaispisteissä ja ≥ 2 pisteen nousuna CGI-S-pisteissä verrattuna pisteisiin kaksoissokkoutetun, satunnaistetun hoidon lopettamisvaiheen alussa.

Pediatriset potilaat

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin vaikutukset ADHD:ta sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa on osoitettu kolmessa 6–12-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa ja kolmessa 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa.

Tutkimuksessa SPD489-325 arvioitiin 336:a 6–17-vuotiaista potilasta 7 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa, annosoptimoitussa, lumekontrolloidussa, aktiivisen viiteri-ryhmän sisältävässä tutkimuksessa. Ensimmäinen tehon mittari oli ADHD-RS-IV-kokonaispisteet. Lisdeksamfetamiinidimesilaatti osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Ero ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden lähtötilanteesta vähentymisen leas square -keskiarvossa päätetapahtuman kohdalla oli 18,6 pistettä ($p < 0,001$). Jokaisella hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä sekä päätetapahtuman kohdalla niiden tutkittavien prosentiosuus, jotka täyttivät ennalta määritellyt vastekriteerit (vähintään 30% :n vähennys lähtötilanteen ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä sekä CGI-I-arvo 1 tai 2), oli merkitsevästi suurempi lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä kuin lumeryhmässä ($p < 0,001$). Lisäksi ADHD-oireiden keskimääräiset pisteet hoidon lopettamisen jälkeen eivät olleet ennen hoitoa mitattuja lähtötilanteen pisteitä korkeampia, mikä viittaa rebound-vaikutuksen puuttumiseen. Oireiden vähenemisen lisäksi lisdeksamfetamiinidimesilaatti paransi merkitsevästi toiminnallisia hoitotuloksia. Tässä tutkimuksessa $75,0\%$ lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneista tutkittavista osoitti ”paranemisen” merkkejä (määriteltiin käsitteillä ”erittäin paljon parempi” tai ”paljon parempi”) CGI-I-arviointiasteikolla. Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli $14,2\%$ ($p < 0,001$).

Samankaltaisia tuloksia ADHD-RS-kokonaispisteissä ja CGI-I-arviointiasteikolla on saatu myös kahdesta Yhdysvalloissa tehdystä lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joista toinen tehtiin lapsilla ($n = 297$) ja toinen nuorilla ($n = 314$).

Kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun, aktiivikontrolloituun, annosoptimoituun tutkimukseen osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria ($n = 267$), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit ja joiden vaste metyylyfenidaattihoitoon oli riittämätön. Tässä 9 viikon tutkimuksessa lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneet potilaat saavuttivat ensimmäisen vasteen nopeammin kuin atomoksetiinia saaneet potilaat (mediaani 13,0 vs. 21,0 vuorokautta, $p = 0,003$), kun vaste määritettiin CGI-I-arviointiasteikolla pisteenä 1 (erittäin paljon parempi) tai pisteenä 2 (paljon parempi) millä tahansa kaksoissokkohoitoikäynnillä.

Kahteen kaksoissokkoutettuun, aktiivikontrolloituun (OROS-MPH) rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 13–17-vuotiaita ADHD-potilaita. Kummassakin tutkimuksessa oli lisäksi lumelääkehaara. Kahdeksan viikon pituinen annosoptimoititutkimus (SPD489-405) käsitti viiden viikon pituisen annosoptimoitijakson ja kolmen viikon pituisen annosylläpitojakson. Annosoptimoitijakson aikana potilaiden annosta säädettiin kerran viikossa hoidon aikaisten haittavaikutusten (TEAE) ja kliinisen vasteen perusteella, kunnes saavutettiin optimaalinen annos, joka oli 30, 50 tai 70 mg/vrk (SPD489-ryhmän potilaat) tai 18, 36, 54 tai 72 mg/vrk (OROS-MPH-ryhmän potilaat), minkä jälkeen tämän annoksen antamista jatkettiin kolmen viikon annosylläpitojakson ajan. Keskimääräinen annos päätetapahtuman kohdalla oli SPD489-ryhmässä 57,9 mg ja OROS-MPH-ryhmässä 55,8 mg. Tässä tutkimuksessa SPD489-hoidon ja OROS-MPH-hoidon ei kummankaan todettu olevan tilastollisesti toistaan parempi viikon 8 kohdalla. Kuuden viikon pituinen tutkimus, jossa annokset olivat ennalta määrättyjä (SPD489-406), käsitti neljän viikon pituisen jakson, jonka aikana annosta suurennettiin, ja

kahden viikon pituisen annosylläpitojakson. Suurimmilla annoksilla SPD489-hoidon (70 mg) havaittiin olevan OROS-MPH-hoitoa (72 mg) parempi sekä ensisijaisen tehoanalyysin (muutos lähtötasolta ADHD-RS-kokonaispisteissä viikon 6 kohdalla) että tärkeimmän toissijaisen tehoanalyysin (CGI-I-pisteet viimeisellä tutkimuskäynnillä) perusteella (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Muutos lähtötilanteesta ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä ja CGI-pisteiden päätteetapahtuma (täydellinen analyysisarja)

SPD489-405		Ensisijainen päätetapahtuma viikolla 8, ADHD-RS-IV	Lumelääke	SPD489	OROS-MPH
Kokonaispisteet lähtötilanteessa	N	Keskiarvo (keskivirhe)	89	179	184
			38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 8	N	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a]	67	139	152
			-13,4 (1,19)	-25,6 (0,82)	-23,5 (0,80)
Lisdeksamfetamiinin ja OROS-MPH:n ero	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a] (95 %:n luottamusväli) [a] Vaikutuksen suuruus [b] P-arvo	Ei oleellinen	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	Ei oleellinen	
Vaikuttavan hoidon ja lumehoidon ero	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a] (95 %:n luottamusväli) [a] Vaikutuksen suuruus [b] P-arvo	Ei oleellinen	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 < 0,0001	
Tärkein toissijainen päätetapahtuma, CGI-I-pisteet					
Analysoidut koehenkilöt (n)			89	178	184
Parantuneet (%) [c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Ei-parantuneet (%) [d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdeksamfetamiini vs. OROS-MPH [e]			Ei oleell.	0,6165	Ei oleell.
Vaikuttava hoito vs. lumehoito [e]			Ei oleell.	< 0,0001	< 0,0001
SPD489-406		Ensisijainen päätetapahtuma viikolla 6, ADHD-RS-IV	Lumelääke	SPD489	OROS-MPH
Kokonaispisteet lähtötilanteessa	N	Keskiarvo (keskivirhe)	106	210	216
			36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 6	N	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a]	93	175	181
			-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-22,1 (0,73)
Lisdeksamfetamiinin ja OROS-MPH:n ero	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a] (95 %:n luottamusväli) [a] Vaikutuksen suuruus [b] P-arvo	Ei oleellinen	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	Ei oleellinen	
Vaikuttavan hoidon ja lumehoidon ero	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a] (95 %:n luottamusväli) [a] Vaikutuksen suuruus [b] P-arvo	Ei oleellinen	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 < 0,0001	
Tärkein toissijainen päätetapahtuma, CGI-I-pisteet					
Analysoidut koehenkilöt (n)			106	210	216
Parantuneet (%) [c]			53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Ei-parantuneet (%) [d]			53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdeksamfetamiini vs. OROS-MPH [e]			Ei oleell.	0,0188	Ei oleell.
Vaikuttava hoito vs. lumehoito [e]			Ei oleell.	< 0,0001	0,0002

[a] Perustuu toistuville mittauksille tarkoitettuun sekamalliin (MMRM), jossa tekijöinä olivat hoitoryhmä, nominaalinen käynti i sekä hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutus ja kovariaattina ADHD-RS-IV-kokonaispisteet lähtötalanteessa ja joka vakioitiin lähtötalanteen ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden ja käynnin yhteisvaikutuksen mukaan. Malli perustuu REML-estimointimenetelmään, ja siinä käytetään strukturoimatonta kovarianssityyppiä.

[b] Vaikutuksen suuruus on pienimmän neliösumman keskiarvojen ero jaettuna strukturoimattoman kovarianssimatriisin arvioidulla keskihajonnalla.

[c] ”Parantuneet”-luokka käsittää vasteet ”erittäin paljon parempi” ja ”paljon parempi”.

[d] ”Ei-parantuneet”-luokka käsittää vasteet ”minimaalisesti parempi”, ”ei muutosta”, ”minimaalisesti huonompi”, ”paljon huonompi” ja ”erittäin paljon huonompi”.

[e] Perustuu lähtötilanteen CGI-S-pisteillä ositettuun CMH-testiin.

Huom. N = koehenkilöiden lukumäärä kussakin hoitoryhmässä, n = analysoitujen koehenkilöiden lukumäärä.

Kahden vuoden pituiseen avoimeen turvallisuutta arvioivaan tutkimukseen osallistui 314 lasta ja nuorta (ikä 6–17-vuotta), joilla oli ADHD. Näistä 191 potilasta oli tutkimuksessa mukana loppuun asti.

Vaikutuksen pysyvyys on osoitettu kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa hoidon lopettamistutkimuksessa 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (n = 157), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Potilaat optimoitiin avoimeen lisdeksamfetamiinidimesilaattitutkimukseen pidemmäksi ajanjaksoksi (vähintään 26 viikkoa) ennen kuin he osallistuivat 6 viikkoa kestäväan satunnaistettuun hoidon lopettamisvaiheeseen. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin joko jatkamaan lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa optimoidulla annoksella tai siirtymään lumelääkkeeseen. Potilaita tarkkailtiin relapsin (hoidon epäonnistumisen) varalta 6 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin vähintään 50 %:n lisäyksenä (pahenemisena) ADHD-RS-kokonaispisteissä ja vähintään 2 pisteen lisäyksenä CGI-S-pisteissä verrattuna kaksoissokkoutetun satunnaistetun lopettamisvaiheen alussa mitattuun pistearvoon. Hoidon epäonnistuminen oli merkitsevästi harvinaisempaa lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa saaneilla (15,8 %) kuin lumelääkettä saaneilla (67,5 %) (p < 0,001). Useimmilla potilailla (70,3 %), joiden hoito epäonnistui (hoidon tyyppistä riippumatta), ADHD-oireet pahenivat viikon 2 tutkimuskäynnin kohdalla tai ennen sitä satunnaistamisen jälkeen.

Esikoulukäisillä, 4–5-vuotiailla ADHD:sta kärsivillä lapsilla suoritettiin lääkityksen turvallisuutta ja tehoa selvittävä tutkimus kiinteällä annostuksella. Osallistujat satunnaistettiin suhteessa 5:5:5:6 saamaan lisdeksamfetamiinidimesilaattia (5, 10, 20, 30 mg) tai lumelääkettä (ks. lisäksi kohta 5.2).

Kaksoissokkoutetun arviointijakson pituus oli 6 viikkoa. Tässä tutkimuksessa kaikista yleisimmien raportoidut lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa aikana esiintyneet haittavaikutukset olivat heikentynyt ruokahalu (13,7 % osallistujista), ärtyneisyys (9,6 %), mielialan vaihtelut (4,8 %) sekä yskä (4,8 %). 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa kaikista yleisin hoidon aikan esiintynyt haittavaikutus oli heikentynyt ruokahalu (15,9 %) (ks. kohta 4.8).

Väärinkäytön todennäköisyystutkimukset

Ihmisillä tehdyssä väärinkäytön todennäköisyystutkimuksessa henkilöille, joilla oli aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä, annettiin suun kautta ekvivalentit annokset lisdeksamfetamiinidimesilaattia (100 mg) ja nopeasti vapautuvaa deksamfetamiinisulfaattia (40 mg). Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla (100 mg) saavutetut subjektiiviset vasteet ”lääkeaineesta pitämisen vaikutusten” (”Drug Liking Effects”) asteikolla (ensisijainen päätetapahtuma) olivat merkitsevästi pienempiä kuin nopeasti vapautuvalla deksamfetamiinilla (40 mg). 150 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia suun kautta annettuna sai kuitenkin aikaan sellaisia positiivisia subjektiivisia vasteita tällä asteikolla, jotka olivat verrannollisia 40 mg:n suun kautta otettavan nopeasti vapautuvan deksamfetamiinin ja 200 mg:n dietyylipropionin aikaansaamiin subjektiivisiin vasteisiin.

50 mg lisdeksamfetamiinidimesilaatin antaminen laskimoon henkilöille, joilla oli aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä, sai aikaan positiivisia subjektiivisia vasteita asteikoilla, joilla mitattiin ”lääkeaineesta pitämistä” (”Drug Liking”), ”euforiaa”, ”amfetamiinivaikutuksia” ja ”bentsedriinivaikutuksia”. Nämä vasteet olivat suurempia kuin lumelääkkeellä, mutta pienempiä kuin ekvivalentilla annoksella (20 mg) laskimoon annettua deksamfetamiinia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu lisdeksamfetamiinidimesilaatti imeytyy nopeasti terveiden aikuisten ja ADHD:tä sairastavien lasten (6–12-vuotiaiden) maha-suolikanavasta, luultavasti suuren kapasiteetin omaavan PEPT1-kuljettajaproteiinin välittämänä.

Ruoka ei vaikuta 70 mg:n suun kautta annetun lisdeksamfetamiinidimesilaattikerta-annoksen jälkeen havaittuihin deksamfetamiinin AUC- ja C_{max} -arvoihin terveillä aikuisilla mutta pidentää T_{max} -arvoa noin 1 tunnilla (paastotilassa 3,8 tuntia; runsasrasvaisen aterian jälkeen 4,7 tuntia). Deksamfetamiinin AUC-arvo oli samaa luokkaa, kun lisdeksamfetamiinidimesilaattia annettiin 8 tunnin paaston jälkeen suun kautta liuoksena tai ehjinä kapseleina.

Jakautuminen

Kahdeksallatoista ADHD:tä sairastavalla lapsella (6–12-vuotiailla) deksamfetamiinin T_{max} oli noin 3,5 tuntia yhden suun kautta annetun lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksen (joko 30 mg, 50 mg tai 70 mg) jälkeen, kun lääke annettiin aamulla 8 tunnin paaston jälkeen. Lisdeksamfetamiinidimesilaatin T_{max} oli noin 1 tunti. Deksamfetamiinin farmakokinetiikan lineaarisuus yhden suun kautta annetun lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksen jälkeen osoitettiin 6–12-vuotiailla lapsilla 30–70 mg:n annosalueella.

Paino/annos-suhteeseen nähden normalisoidut deksamfetamiinin AUC ja C_{max} olivat vastaavasti 22 % ja 12 % pienemmät aikuisilla naisilla kuin miehillä päivänä 7, kun lisdeksamfetamiinia oli otettu 70 mg/vrk 7 päivän ajan. Paino/annos-suhteeseen nähden normalisoidut AUC- ja C_{max} -arvot olivat työillä ja pojilla samat yhden 30–70 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Deksamfetamiini ei kerry terveiden aikuisten elimistöön vakaassa tilassa, eikä lisdeksamfetamiinidimesilaatti kerry elimistöön, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa 7 peräkkäisen päivän ajan.

Biotransformaatio

Lisdeksamfetamiinidimesilaatti muuttuu deksamfetamiiniksi ja l-lysiiniksi. Metaboloituminen tapahtuu veressä pääasiassa punasolujen hydrolyyttisen vaikutuksen kautta. Punasolut pystyvät metaboloimaan lisdeksamfetamiinia voimakkaasti, koska *in vitro* -tulosten perusteella merkittävää hydrolyysiä tapahtuu jopa matalissa hematokriittiarvoissa. Sytokromi P450 -entsyymit eivät metaboloivat lisdeksamfetamiinia.

Amfetamiini hapettuu bentseenirenkaan 4-asetasta, jolloin muodostuu 4-hydroksiamfetamiinia, tai sivuketjun α - tai β -hiilistä, jolloin muodostuu vastaavasti alfahydroksiamfetamiinia tai norefedriiniä. Norefedriini ja 4-hydroksiamfetamiini ovat molemmat aktiivisia, ja molemmat hapettuvat edelleen 4-hydroksinorefedriiniksi. Alfahydroksiamfetamiini deaminoituu fenyyliasetoniksi, joka lopulta muodostaa bentsoehappoa ja sen glukuronidia sekä glysiinikongugaatti hippuurihappoa. Vaikka amfetamiinimetaboliaan liittyviä entsyymejä ei ole täysin selvitetty, CYP2D6:n tiedetään liittyvän 4-hydroksiamfetamiinin muodostukseen.

Eliminaatio

Kun 6 terveelle henkilölle annettiin suun kautta 70 mg:n annos radiomerkittyä lisdeksamfetamiinidimesilaattia, noin 96 % suun kautta annetun annoksen radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja ainoastaan 0,3 % erittyi ulosteisiin 120 tunnin ajanjakson aikana. Annoksen virtsaan kertyneestä radioaktiivisuudesta 42 % oli amfetamiinia ja 25 % hippuurihappoa, ja 2 % oli muuttumattomassa muodossa olevaa lisdeksamfetamiinia. Muuttumattomassa muodossa olevan lisdeksamfetamiinin pitoisuudet plasmassa ovat matalia ja ohimeneviä, ja 8 tunnin kuluttua lääkkeenannosta niitä ei yleensä kyetä enää mittaamaan. Vapaaehtoisilla henkilöillä tehdyissä lisdeksamfetamiinidimesilaattitutkimuksissa lisdeksamfetamiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli tyypillisesti keskimäärin alle yksi tunti. Deksamfetamiinin puoliintumisaika on 11 tuntia.

Erityisryhmät

Deksamfetamiinin farmakokinetiikka, puhdistuman perusteella arvioituna, on samanlaista lapsilla (6–12-vuotiailla) ja nuorilla (13–17-vuotiailla) ADHD-potilailla sekä terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla painon mukaan korjaamisen jälkeen..

Systeeminen deksamfetamiinialtistus on samaa luokkaa miehillä ja naisilla, joille on annettu sama mg/kg-annos. Muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty eri etnistä alkuperää olevilla henkilöillä. Ei ole näyttöä siitä, että etnisellä alkuperällä olisi mitään vaikutusta deksamfetamiinin farmakokinetikkaan.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 40 potilaalla (8 potilasta kussakin viidessä munuaisten toimintaa tarkastelevassa ryhmässä: normaali, lievästi heikentynyt toiminta, kohtalaisesti heikentynyt toiminta, vakavasti heikentynyt toiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus), deksamfetamiinin puhdistuma väheni 0,7 l/h/kg:sta potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, 0,4 l/h/kg:aan potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulaarisen suodattumisen nopeus $15 - < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ tai kreatiniinin puhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vakaan tilan keskimääräinen deksamfetamiinialtistus oli 4–5-vuotiailla pediatriisilla potilailla noin 44 % suurempi kuin 6 – 11-vuotiailla, samaa annosta saaneilla (30 mg/vrk) pediatriisilla potilailla.

Tutkimuksessa, joka tehtiin 47:llä vähintään 55-vuotiaalla henkilöllä, deksamfetamiinin puhdistuma oli noin 0,7 l/h/kg 55–74-vuotiailla henkilöillä ja 0,55 l/h/kg vähintään 75-vuotiailla henkilöillä. Puhdistuma on hieman pienempi kuin nuoremmilla aikuisilla (noin 1 l/h/kg 18–45-vuotiailla henkilöillä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Väärinkäytön todennäköisyyttä arvioivat konventionaaliset tutkimukset osoittavat, että lisdeksamfetamiinidimesilaatti voi aiheuttaa rotilla ja apinoilla subjektiivisia vaikutuksia, jotka muistuttavat keskushermostostimulantti deksamfetamiinin vaikutuksia mutta alkavat myöhemmin ja ovat ohimeneviä, ja joiden itseannostelututkimuksissa määritetyt mielihyväväikutukset ovat lievempiä kuin metyyliifenidaatilla tai kokaiinilla.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa tärkeimpiä löydöksiä olivat käyttäytymismuutokset, kuten stimuloivan aineen antoon tyyppillisesti liittyvä aktiivisuuden lisääntyminen, ja näihin liittyvä painonnousun ja kasvun hidastuminen sekä ruuankulutuksen pieneneminen, joiden katsotaan olevan seurausta liiallisesta farmakologisesta vasteesta.

Lisdeksamfetamiinidimesilaatti ei ollut genotoksista, kun tätä testattiin *in vitro* Amesin testillä ja hiiren lymfoomakokeella tai *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakokeella. Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Mitään näyttöä karsinogeenisuudesta ei havaittu tutkimuksissa, joissa *d*-, *l*-amfetamiinia (enantiomeerien suhde 1:1) annettiin hiirille ja rotille ruuassa 2 vuoden ajan enintään 30 mg/kg/vrk annoksina uroshiirille, 19 mg/kg/vrk annoksina naarashiirille sekä 5 mg/kg/vrk annoksina uros- ja naarasrotille.

Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla ei ollut mitään vaikutusta alkion- tai sikiönkehitykseen tai poikasten eloonjäämiseen, kun sitä annettiin suun kautta tiineille rotille enintään 40 mg/kg/vrk annoksina ja kaniineille enintään 120 mg/kg/vrk annoksina.

Suurten akuuttien (*d*- tai *d,l*-)amfetamiiniantosten on osoitettu tuottavan pitkäkestoisia neurotoksisia vaikutuksia jyrsijöissä; irreversiibelit hermosäieauriot mukaan lukien. Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla suoritetuissa lopullisissa juveniilitoksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla ei kuitenkaan todettu keskushermostoon kohdistuneita haitallisia muutoksia. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Amfetamiini (*d*- ja *l*-enantiomeerin suhde 3:1) ei vaikuttanut haitallisesti rottien lisääntymiseen tai varhaiseen alkionkehitykseen enintään 20 mg/kg/vrk annoksina.

Monet jyrsijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että prenataalin tai varhaisen postnataalin altistus amfetamiinille (*d*- tai *d,l*-) kliinistä käyttöä vastaavina annoksina voi aiheuttaa pitkäaikaisia neurokemiallisia ja käyttäytymiseen liittyviä muutoksia. Raportoituja käyttäytymisvaikutuksia ovat oppimiseen ja muistiin liittyvät häiriöt, muutokset lokomotorisessa aktiivisuudessa sekä sukupuolitoimintojen muutokset. Samanlaisia tutkimuksia ei ole tehty lisdeksamfetamiinidimesilaatilla. Hedelmällisyyden arvioinnissa lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidon päättymisen jälkeen ei kuitenkaan todettu haitallisia vaikutuksia, kun tämä arviointi sisällytettiin nuorilla rotilla suoritettuun toksisuustutkimukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa.

Kroskarmelloosinatrium.

Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori:

Liivate.

20 mg: titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).

30 mg: titaanidioksidi (E171) ja erytrosiini (E127).

40 mg: titaanidioksidi (E171), briljanttisinen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172).

50 mg: titaanidioksidi (E171) ja briljanttisinen FCF (E133).

60 mg: titaanidioksidi (E171) ja briljanttisinen FCF (E133).

70 mg: titaanidioksidi (E171), briljanttisinen FCF (E133) ja erytrosiini (E127)

Painomuste:

Sellakka.

Kaliumhydroksidi.

Musta rautaoksidi E172.

Propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE:stä valmistettu purkki ja polypropeenista valmistettu turvasuljin, jossa on foliosisätiiviste.

Pakkauskoot: 28 tai 30.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2, D02 HW68

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 40000

30 mg: 34923

40 mg: 40001

50 mg: 34924

60 mg: 40002

70 mg: 34925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 elokuu 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12 tammikuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elvanse Adult 20 mg kapslar, hårda
Elvanse Adult 30 mg kapslar, hårda
Elvanse Adult 40 mg kapslar, hårda
Elvanse Adult 50 mg kapslar, hårda
Elvanse Adult 60 mg kapslar, hårda
Elvanse Adult 70 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kapslar 20 mg: En kapsel innehåller 20 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 5,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 30 mg: En kapsel innehåller 30 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 8,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 40 mg: En kapsel innehåller 40 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 11,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 50 mg: En kapsel innehåller 50 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 14,8 mg dexamfetamin.

Kapslar 60 mg: En kapsel innehåller 60 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 17,8 mg dexamfetamin.

Kapslar 70 mg: En kapsel innehåller 70 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 20,8 mg dexamfetamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Elvanse Adult 20 mg kapsel: ogenomskinlig med elfenbensvit underdel och elfenbensvit överdel, märkt med "S489" och "20 mg" i svart bläck.

Elvanse Adult 30 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och rosa överdel, märkt med "S489" och "30 mg" i svart bläck.

Elvanse Adult 40 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och blå/grön överdel, märkt med "S489" och "40 mg" i svart bläck.

Elvanse Adult 50 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och blå överdel, märkt med "S489" och "50 mg" i svart bläck.

Elvanse Adult 60 mg kapsel: ogenomskinlig med aquablå underdel och aquablå överdel, märkt med "S489" och "60 mg" i svart bläck.

Elvanse Adult 70 mg kapsel: ogenomskinlig med blå underdel och rosa överdel, märkt med "S489" och "70 mg" i svart bläck.

Kapselns längd är ca 16 mm och bredd ca 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Elvanse Adult är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos vuxna.

Elvanse Adult är inte indicerat för alla vuxna patienter och beslutet att använda läkemedlet måste baseras på en noggrann utvärdering av patientens helhetsbild, inklusive en bedömning av svårighetsgraden och kroniciteten i patientens symtom, risken för bruk i berusningssyfte, missbruk och felaktig användning samt kliniskt svar på tidigare farmakoterapier för behandling av ADHD.

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar. Diagnos ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten enligt aktuella DSM kriterier eller ICD-riktlinjer. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom. Hos vuxna krävs närvaro av symtom på ADHD som förekommit redan i barndomen och som kan bekräftas retrospektivt (enligt patientens journal eller, om sådan inte finns, genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Baserat på klinisk bedömning ska patienterna ha ADHD av minst måttlig svårighetsgrad, vilket indikeras av minst måttlig nedsättning av funktionsförmågan inom två eller flera levnadsområden (till exempel social, utbildningsmässig och/eller yrkesmässig funktion) och där funktionsnedsättningen försvårar flera aspekter av patientens liv.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska, beteendemässiga, yrkesmässiga och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera den vuxna patienten med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes på svårighet att upprätthålla uppmärksamhet, koncentrationssvårigheter, impulsivitet och hyperaktivitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas under adekvat överinseende av läkare som är specialiserad på beteendestörningar.

Undersökningar före behandling

Före förskrivning ska en bedömning genomföras av patientens utgångsvärde avseende kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjeanamnes av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av vikt före behandling (se avsnitt 4.4).

I överensstämmelse med användning av andra stimulantia ska risken för missbruk, felanvändning eller avvikande dosering av Elvanse Adult beaktas innan läkemedlet förskrivs (se avsnitt 4.4).

Kontinuerlig uppföljning

Psykiatrisk och kardiovaskulär status bör regelbundet kontrolleras (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras vid varje dosjustering och minst var sjätte månad.
- Utveckling av nya eller försämring av redan existerande psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering och därefter minst var sjätte månad samt vid varje besök.

Patienterna ska följas upp avseende risk för avsteg från dos, felanvändning och missbruk av Elvanse Adult.

Dosering

Dosen ska anpassas till patientens terapeutiska behov och respons. Noggrann dositering krävs vid start av behandling med Elvanse Adult.

Startdosen är 30 mg som tas en gång dagligen på morgonen. Om läkaren anser att en lägre dos är lämplig kan patienter inleda behandlingen med 20 mg en gång dagligen på morgonen. Dosen kan ökas stegvis med 10 eller 20 mg, med cirka en veckas intervall. Elvanse Adult ska ges peroralt i lägsta effektiva dos.

Den högsta rekommenderade dosen är 70 mg dagligen. Högre doser har inte studerats.

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m² eller CrCl < 30 ml/min.) bör den maximala dosen inte överstiga 50 mg/dag. Ytterligare dosreduktion bör övervägas till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2).

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avslutas.

Äldre personer

Clearance av dexamfetamin är nedsatt hos äldre patienter, varför dosjustering kan behövas (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av minskad clearance hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m² eller CrCl < 30 ml/min.) bör den maximala dosen inte överstiga 50 mg/dag. Ytterligare dosreduktion bör övervägas till patienter som genomgår dialys. Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Elvanse Adult är indicerat för vuxna.

För barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år finns en annan produkt som innehåller lisdexamfetamindimesylat. Tillgänglig information i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Lisdexamfetamindimesylat får inte användas till barn under 6 års ålder. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Elvanse Adult kan tas med eller utan mat.

Elvanse Adult kapslarna kan sväljas hela eller öppnas och innehållet tömmas och blandas med mjuk mat som t.ex. yoghurt eller i ett glas vatten eller apelsinjuice. Om pulvret i kapseln har packats ihop, kan en sked användas för att lösa upp det i den mjuka maten eller vätskan. Innehållet ska blandas tills kapselinnehållet är helt upplöst. Patienten ska omedelbart äta eller dricka hela blandningen med mjuk mat eller vätska. Blandningen får inte sparas. Den aktiva substansen löses fullständigt, då pulvret blandas i vätska, men en beläggning innehållande de inaktiva substanserna kan finnas kvar i glaset eller behållaren när blandningen har druckits upp.

Patienten ska inte ta mindre än en kapsel per dag och kapseln får inte delas.

Vid glömd dos kan behandlingen med Elvanse Adult fortsätta med nästa dos nästkommande dag. Eftermiddagsdoser bör undvikas eftersom det kan orsaka insomningssvårigheter.

Långtidsbehandling

Farmakologisk behandling av ADHD kan behövas under längre perioder. Läkare som väljer att ordinera Elvanse Adult under längre perioder (mer än 12 månader) ska omvärdera nyttan av läkemedlet minst en gång per år och överväga försöksperioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sympatomimetiska aminer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller inom 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut (på grund av risk för hypertensiv kris; se avsnitt 4.5).

Hypertyroidism eller tyreotoxikos.

Agitationstillstånd.

Symtomatisk kardiovaskulär sjukdom.

Avancerad arterioskleros.

Måttlig till svår hypertoni.

Glaukom.

4.4 Varningar och försiktighet

Missbruk och beroende

Vid behandling med stimulantia, inklusive lisdexamfetamindimesylat, föreligger risk för missbruk, felanvändning, och avvikande från dosering, vilket ska beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Risken för missbruk kan vara större hos vuxna (särskilt unga vuxna) än vid pediatrik användning. Stimulantia ska förskrivas med försiktighet till patienter med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen.

Missbruk av amfetaminer kan leda till psykiskt beroende med varierande grader av avvikande beteende. Symtom på amfetaminmissbruk kan omfatta dermatoser, insomni, irritabilitet, hyperaktivitet,

emotionell labilitet och psykos. Abstinenssymtom såsom trötthet och depression har rapporterats.

Kardiovaskulära biverkningar

Plötslig död och existerande kardiella defekter eller andra allvarliga hjärtproblem

Barn och ungdomar: Plötslig död har rapporterats hos barn och ungdomar i samband med CNS-stimulerande medel, varav somliga hade kardiella defekter eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, ska inte stimulantia ges till barn eller ungdomar med kända allvarliga kardiella defekter, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmrubbningar eller andra allvarliga hjärtproblem som kan göra dem extra känsliga för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulantia.

Vuxna: Plötslig död, stroke och hjärtinfarkt har rapporterats hos vuxna i samband med stimulantia i de normala doser som användes för ADHD. Även om funktionen av stimulantia hos vuxna i dessa fall är okänd, är det större sannolikhet att vuxna, i jämförelse med barn, har existerande allvarliga kardiella defekter, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmstörningar, kranskärslsjukdom eller andra allvarliga hjärtproblem. Vuxna med sådana avvikelser får i allmänhet inte heller behandlas med stimulantia.

Hypertoni och andra kardiovaskulära tillstånd

Stimulantia orsakar en lindrig ökning av genomsnittligt blodtryck (cirka 2–4 mmHg) och av genomsnittlig hjärtfrekvens (cirka 3–6 slag per minut), och större individuella ökningarna kan förekomma. Även om de genomsnittliga förändringarna i sig inte förväntas ha kortsiktiga konsekvenser, bör samtliga patienter övervakas med avseende på förändringar i hjärtfrekvens och blodtryck. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter vars underliggande medicinska tillstånd kan försämrats av ökat blodtryck eller ökad hjärtfrekvens, t.ex. de med existerande hypertoni, hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller ventrikulär arytm.

Lisdexamfetamin har visat sig förlänga QTc-intervallet hos vissa patienter. Det ska ges med försiktighet till patienter med förlängt QTc-intervall, till patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet, eller till patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Användning av lisdexamfetamindimesylat är kontraindicerad till patienter med symtomatisk kardiovaskulär sjukdom och även till patienter med måttlig till svår hypertoni (se avsnitt 4.3).

Kardiomyopati

Kardiomyopati har rapporterats vid kronisk användning av amfetamin. Det har även rapporterats med lisdexamfetamindimesylat.

Bedömning av kardiovaskulärt status hos patienter som behandlas med stimulantia

För patienter för vilka behandling med stimulerande medel övervägs ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjeanamnes av plötslig död eller ventrikulär arytm) och läkarundersökning göras för att bedöma förekomst av hjärtsjukdom. Ytterligare kardiell utredning ska göras om fynden tyder på sådan sjukdom (t.ex. elektrokardiogram eller ultraljudsundersökning). Patienter som utvecklar symtom som ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkopé eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med stimulantia ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning.

Psykiska biverkningar

Redan existerande psykos

Stimulantia kan förvärra symtom på beteende- och tankestörningar hos psykotiska patienter med redan existerande psykiska störningar.

Bipolär sjukdom

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av stimulantia för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom på grund av möjlig induktion av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med stimulantia bör patienter med samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjeanamnes avseende förekomst av självmord, bipolär sjukdom eller depression.

Uppkomst av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska eller maniska symtom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar eller mani hos barn eller ungdomar utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av stimulantia vid normala doser. Om sådana symtom uppträder bör det stimulerande läkemedlet övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggression

Aggressivt eller fientligt beteende observeras ofta hos barn och ungdomar med ADHD och har rapporterats i kliniska prövningar och noterats efter godkännandet av vissa läkemedel för behandling av ADHD, däribland lisdexamfetamindimesylat. Stimulantia kan orsaka aggressivt eller fientligt beteende. Patienter som påbörjar behandling för ADHD ska övervakas med avseende på uppträdande eller förvärrande av aggressivt beteende eller fientlighet.

Tics

Förvärrande av motoriska och verbala tics samt Tourettes syndrom har rapporterats i samband med behandling med stimulantia. Klinisk utvärdering avseende tics och Tourettes syndrom bör göras innan användning av stimulantia.

Långsiktig effekt på vikt

Stimulantia har förknippats med viktnedgång. Vikten ska kontrolleras under behandling med stimulantia. För patienter som minskar i vikt kan behandlingen behöva avbrytas.

Krampanfall

Vissa kliniska studier tyder på att stimulantia kan sänka krampröskeln hos patienter med krampanfall i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelser utan krampanfall och, i sällsynta fall, hos patienter utan krampanfall i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelser. Vid krampanfall ska läkemedlet sättas ut.

Synstörningar

Ackommodationssvårigheter och dimsyn har rapporterats i samband med behandling med stimulantia.

Förskrivning och utlämning

För att minska risken för överdosering ska lisdexamfetamindimesylat förskrivas och utlämnas i minsta möjliga mängd per gång.

Användning tillsammans med andra sympatomimetiska läkemedel

Lisdexamfetamindimesylat bör användas med försiktighet hos patienter som använder andra sympatomimetiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzymhämmning *in vitro*

Lisdexamfetamindimesylat var inte en hämmare *in vitro* av de viktigaste humana CYP450-isoformerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4) i suspensioner av humana levermikrosomer, och inte heller var det en inducerare *in vitro* av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i odlade färiska humana hepatocyter. Lisdexamfetamindimesylat var inte substrat *in vitro* för P-gp i MDCKII-celler och inte heller en hämmare *in vitro* av P-gp i Caco-2-celler. Därför är det troligen inte involverat i kliniska interaktioner med läkemedel som transporteras av P-gp-pumpen.

En human *in vivo*-studie av lisdexamfetamindimesylat resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

Medel vars nivåer i blodet kan påverkas av lisdexamfetamindimesylat

Guanfacin i depotberedning: I en läkemedelsinteraktionsstudie gav administrering av guanfacin i depotberedning i kombination med lisdexamfetamindimesylat upphov till en ökning av den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av guanfacin med 19 %, medan exponeringen (arean under kurvan, AUC) ökade med 7 %. Dessa små förändringar förväntas inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen effekt på exponeringen för dexamfetamin observerades i denna studie efter samtidig administrering av guanfacin i depotberedning och lisdexamfetamindimesylat.

Venlafaxin i depotberedning: Administrering av depotberedning av venlafaxin 225 mg, ett CYP2D6-substrat, i kombination med 70 mg lisdexamfetamindimesylat gav i en läkemedelsinteraktionsstudie upphov till en minskning av C_{max} med 9 % och en minskning av AUC med 17 % för den primära aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin samt en ökning av C_{max} med 10 % och en ökning av AUC med 13 % för venlafaxin. Dexamfetamin kan vara en svag hämmare av CYP2D6. Lisdexamfetamin har ingen inverkan på AUC och C_{max} hos venlafaxin i kombination med O-desmetylvenlafaxin. Dessa små förändringar förväntas inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen effekt på exponeringen för dexamfetamin observerades i denna studie efter samtidig administrering av venlafaxin i depotberedning och lisdexamfetamindimesylat.

Medel och tillstånd som förändrar urinens pH-värde och påverkar urinutsöndringen och halveringstiden för amfetamin

Ascorbinsyra och andra medel och tillstånd (tiaziddiuretika, kost som är rik på animaliskt protein, diabetes och respiratorisk acidosis) som gör urinen surare, ökar urinutsöndringen och förkortar halveringstiden för amfetamin. Natriumbikarbonat och andra medel och tillstånd (kost som är rik på frukt och grönsaker, urinvägsinfektion och kräkningar) som alkaliserar urinen, minskar urinutsöndringen och förlänger halveringstiden för amfetamin.

Monoaminoxidashämmare

Amfetamin ska inte administreras samtidigt med eller inom 14 dagar efter administrering av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) då det kan öka frisättningen av noradrenalin och andra monoaminer. Detta kan ge svår huvudvärk och andra tecken på hypertensiv kris. Olika toxiska effekter på nervsystemet och malign hyperpyrexia kan uppträda, ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.3).

Serotonerga läkemedel

Serotonergt syndrom har i sällsynta fall förekommit i samband med användning av amfetaminer (såsom lisdexamfetamindimesylat) vid samtidig administrering med serotonerga läkemedel, inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat). Det har även rapporterats i samband med överdosering av amfetaminer, inklusive lisdexamfetamindimesylat (se avsnitt 4.9).

Medel vars effekt kan reduceras av amfetaminer

Antihypertensiva läkemedel: Amfetaminer kan minska effekten av guanetidin och andra antihypertensiva läkemedel.

Medel vars effekt kan potentiëras av amfetaminer

Amfetaminer potentiërar den analgetiska effekten av narkotiska analgetika.

Medel som kan reducera effekterna av amfetaminer

Klorpromazin: Klorpromazin blockerar dopamin- och noradrenalinreceptorerna och hämmar därför de centralstimulerande effekterna av amfetamin.

Haloperidol: Haloperidol blockerar dopaminreceptorerna och hämmar därför de centralstimulerande effekterna av amfetamin.

Litiumkarbonat: De aptitdämpande och stimulatoriska effekterna av amfetaminer kan hämmas av litiumkarbonat.

Användning tillsammans med alkohol

Det finns begränsade data avseende möjlig interaktion med alkohol.

Interaktioner med läkemedels-/laborrietester

Amfetaminer kan orsaka en signifikant förhöjning av kortikosteroidnivåer i plasma. Denna ökning är störst på kvällen. Amfetamin kan påverka mätningen av steroider i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexamfetamin, den aktiva metaboliten av lisdexamfetamin, passerar placenta. Data från en kohortstudie med totalt cirka 5 570 graviditeter som exponerats för amfetamin under den första trimestern, indikerar inte en ökad risk för medfödda missbildningar. Data från en annan kohortstudie med cirka 3 100 graviditeter som exponerats för amfetamin under de första 20 veckorna av graviditeten, indikerar en ökad risk för preeklampsi och prematur födsel. Nyfödda barn, som exponerats för amfetamin under graviditeten, kan uppleva abstinenssymptom.

I reproduktionstoxicitetsstudier på djur hade lisdexamfetamindimesylat ingen påverkan på embryo- eller fosterutveckling eller överlevnad när det gavs peroralt till dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Administrering av lisdexamfetamindimesylat till unga råttor förknippades med reducerad tillväxt vid kliniskt relevanta exponeringar.

Läkaren bör diskutera behandling med lisdexamfetamindimesylat i samband med potentiell graviditet eller amning med kvinnliga patienter som möjligen kan bli gravida. Lisdexamfetamindimesylat bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Amfetaminer utsöndras i bröstmjolk. Lisdexamfetamindimesylat ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekterna av lisdexamfetamindimesylat på fertilitet och tidig embryonal utveckling har inte undersökts i reproduktionsstudier på djur. Amfetamin har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten i en studie på råttor (se avsnitt 5.3). Effekterna av lisdexamfetamindimesylat på fertiliteten hos människa har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lisdexamfetamindimesylat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar, inklusive ackommodationssvårigheter och dimsyn. Detta kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för dessa biverkningar och instrueras om att de bör undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter som att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som observerats i samband med behandling med lisdexamfetamindimesylat motsvarar de som ofta förknippas med användning av stimulantia. Mycket vanliga biverkningar som observerats hos vuxna inkluderar nedsatt aptit, insomni, muntorrhet och huvudvärk.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabellen nedan visas samtliga biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och genom spontan rapportering.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

En asterisk (*) anger att mer information om respektive biverkning återfinns under tabellen.

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Överkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Psykiska störningar	*Insomni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Agitation	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Ångest	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Logorré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Nedsatt libido	Ej relevant	Ej rapporterat	Vanliga
	Depression	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Tics	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Affektlabilitet	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Dysfori	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Eufori	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Bruxism	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Dermatillomani	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Psykotiska episoder	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Mani	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hallucinationer	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Aggression	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Rastlöshet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Tremor	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Krampanfall	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Dyskinesi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Ögon	Dimsyn	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Mydriasis	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Palpitation	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	QTc-förlängning	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Kardiomyopati	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
Blodkärl	Raynauds fenomen	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Näsblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Diarré	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Obstipation	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Smärta i övre delen av buk	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	*Eosinofil hepatit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Utslag	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	*Angioödem	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	*Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Ej relevant	Mindre vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Bröstsärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Nervositet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Feber	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	*Viktminskning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Insomni

Inkluderar insomni, initial insomni, insomni mitt i natten och terminal insomni.

Viktminskning i den pediatrika populationen

I en kontrollerad prövning av lisdexamfetamindimesylat hos barn i åldern 6 till 12 år under fyra veckor var medelviktminskningen från starten till slutet av studien 0,4, 0,9 och 1,1 kg för patienter som tilldelats 30 mg, 50 mg respektive 70 mg lisdexamfetamindimesylat, jämfört med en viktökning på 0,5 kg för patienter som fick placebo. Högre doser förknippades med större viktminskning efter fyra veckors behandling. Noggrann uppföljning av vikt hos barn i åldern 6 till 12 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt som kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -13,4 över 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n=271) och 12 månader (n=146) var 60,9 respektive 47,2.

I en kontrollerad prövning av lisdexamfetamindimesylat hos ungdomar i åldern 13 till 17 år under fyra veckor var medelviktminskningen från starten till slutet av studien 1,2, 1,9 och 2,3 kg för patienter som tilldelats 30 mg, 50 mg respektive 70 mg lisdexamfetamindimesylat, jämfört med en viktökning på 0,9 kg för patienter som fick placebo. Noggrann uppföljning av vikt hos ungdomar i åldern 13 till 17 år som

fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -6,5 över 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n=265) och 12 månader (n=156) var 66,0 respektive 61,5.

Noggrann uppföljning av vikt hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år som fick lisdexamfetamindimesylat under två år tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under de två åren) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt. De genomsnittliga viktpercentilerna och standardavvikelse (SD) vid baslinjen (n=314) och 24 månader (vecka 104, n=189) var 65,4 (SD 27,11) respektive 48,2 (SD 29,94). Medelförändringen från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil var -16,9 (SD 17,33) över 2 år.

I en kontrollerad klinisk studie av lisdexamfetamindimesylat på barn i åldern 4 till 5 år som fick 5–30 mg lisdexamfetamindimesylat, förekom inga kliniskt betydelsefulla viktförändringar från baslinjen efter 6 veckors uppföljning. Noggrann uppföljning av vikten hos barn i åldern 4 till 5 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader i en öppen förlängningsstudie tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -17,92 (SD=13,767) under 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n=113) och 12 månader (n=69) var 66,51 (SD=25,173) respektive 47,45 (SD=26,144).

Eosinofil hepatit

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Angioödem

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Stevens-Johnsons syndrom

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi.

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av dexamfetamin efter administrering av lisdexamfetamindimesylat beaktas.

Symtom på akut överdosering med amfetaminer inkluderar rastlöshet, tremor, hyperreflexi, snabbare andhämtning, förvirring, aggressivitet, hallucinationer, paniktillstånd, hyperpyrexia och rabdomyolys. Stimuleringen av det centrala nervsystemet ger ofta upphov till trötthet och depression. Kardiovaskulära effekter innefattar arytmier, hypertoni eller hypotoni och cirkulatorisk kollaps.

Gastrointestinala symtom inkluderar illamående, kräkningar, diarré och magkramper. Livshotande förgiftning föregås vanligtvis av konvulsioner och koma.

Det finns ingen specifik antidot mot överdos av amfetamin. Behandling av akut intoxikation med amfetamin är i hög grad symtomatisk och kan inkludera tillförsel av aktivt kol och ett laxerande medel samt sedering.

Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

Rådfråga Giftinformationscentralen vid överdos av amfetamin eller behandla enligt kliniskt indicerat. Den förlängda verkan av amfetamin ska beaktas vid behandling av patienter med överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06 BA12.

Verkningsmekanism

Lisdexamfetamindimesylat är en farmakologiskt inaktiv prodrug. Efter oral administrering absorberas lisdexamfetamin snabbt från magtarmkanalen och hydrolyseras primärt av röda blodkroppar till dexamfetamin, som är läkemedlets aktiva beståndsdel.

Amfetaminer är icke-katekolamina sympatomimetiska aminer med CNS-stimulerande aktivitet. Den terapeutiska verkningsmekanismen vid ADHD är inte fullständigt fastställd. Amfetamin tros dock blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuroner och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Prodrogen, lisdexamfetamin, binder inte till bindningsställen som svarar för återupptaget av noradrenalin och dopamin *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av lisdexamfetamindimesylat vid behandling av ADHD har visats i fyra kontrollerade prövningar med vuxna, tre kontrollerade studier med ungdomar i åldern 13–17 år, tre kontrollerade prövningar med barn och ungdomar (6 till 17 år) och tre kontrollerade studier med barn i åldern 6 till 12 år. Patienterna i alla dessa studier uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna för ADHD.

I kliniska studier som omfattade barn och vuxna när lisdexamfetamindimesylat togs en gång dagligen på morgonen kvarstod effekten i 14 timmar efter dosering hos vuxna och i 13 timmar hos barn.

Vuxen population

Effekten av lisdexamfetamindimesylat vid behandling av vuxna som uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna för ADHD har visats i fyra kontrollerade prövningar, till vilka 846 patienter rekryterades.

Studie 1 var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad parallellgruppsstudie som genomfördes på vuxna (n = 420). I denna 4-veckorsstudie randomiserades patienterna till behandlingsgrupper med fast dosering och fick slutliga doser på 30, 50 eller 70 mg av lisdexamfetamindimesylat eller placebo. Alla försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat initierades med 30 mg den första behandlingsveckan. Försökspersoner som tilldelades dosgrupperna med 50 och 70 mg titrerades med 20 mg per vecka tills de uppnådde sin slutliga tilldelade dos. Signifikanta förbättringar av symtomen på ADHD, baserat på provarens skattningar på skattningsskalan ADHD-RS för vuxna, totalpoäng

(ADHD Rating Scale with adult prompts total score), observerades vid studiens slut för alla doser av lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo (se tabell 1). En behandling med lisdexamfetamindimesylat minskade signifikant graden av funktionsnedsättning mätt med förbättring på skattningsskalan CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) jämfört med placebo.

Tabell 1: Förändring från baseline till slutet av studien av ADHD-RS med signaler från vuxna, totalpoäng vid endpoint¹ (komplett analysset)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Starten av studien, totalpoäng	n	62	115	117	120
	Medelvärde (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Förändring från starten till slutet av studien	n	62	115	117	120
	LS-medelvärde (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Placebojusterad skillnad	LS-medelvärde (95 % KI)	Ej relevant	-8,04 (-12,14; -3,95)	-9,16 (-13,25; -5,08)	-10,41 (-14,49; -6,33)
	p-värde		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹ Slutet av studien/endpoint = sista behandlingsveckan efter randomisering för vilken en giltig totalpoäng för ADHD-RS-IV erhöles.

Observera: Dunnetts test användes för konstruktion av konfidensintervall och p-värden; p-värdena är justerade p-värden och ska jämföras med ett kritiskt alfa-värde på 0,05.

LS = minsta kvadrat; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

Studie 2 var en dubbelblind, placebokontrollerad 10-veckorsstudie som genomfördes för att utvärdera förändring av exekutiv funktion, centrala livskvalitetsresultat och ADHD-symtom hos vuxna med ADHD och kliniskt signifikant försämring av exekutiv funktion. Studien rekryterade vuxna i åldern 18 till 55 år (n = 161) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD och som bedömdes med en totalpoäng på ≥ 65 med BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite) enligt försökspersonsrapport och ≥ 28 poäng enligt ADHD-RS för vuxna vid studiestart. Vid vecka 10 var den genomsnittliga försökspersonsrapporterade BRIEF-A GEC totalpoängen 68,3 för placebogruppen och 57,2 för SPD489-gruppen, vilket representerade förändringar i LS-medelvärde från utgångsvärdet på -11,1 respektive -22,3. Effektstorleken var 0,74 till fördel för SPD489-gruppen. Skillnaden i förändring av LS-medelvärde från utgångsvärdet till vecka 10 (-11,2) var signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo ($p < 0,0001$). Sekundära effektmått med AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS för vuxna, CGI-I och ADHD Index totalpoäng med CAARS-O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alla signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo.

Studie 3 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med cross-over design. Denna studie av lisdexamfetamindimesylat utformades för att simulera en arbetsplatsmiljö och rekryterade 142 vuxna. Efter en 4 veckors öppen dosoptimeringsfas med lisdexamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag på morgonen) randomiserades försökspersonerna till en av två behandlingssekvenser: 1) lisdexamfetamindimesylat (optimerad dos) följt av placebo, vardera i en vecka, eller 2) placebo följt av lisdexamfetamindimesylat, vardera i en vecka. Effektvärderingar skedde i slutet av varje vecka med PERMP (Permanent Product Measure of Performance). PERMP är ett färdighetsjusterat matematiktest som mäter uppmärksamhet vid ADHD. Behandling med lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring i uppmärksamhet vid alla tidpunkter efter dosering mätt som genomsnittliga totalpoäng med PERMP under loppet av en utvärderingsdag, liksom vid varje tidpunkt som mättes. Utvärderingarna med PERMP gjordes före dosering (-0,5 timmar) och 2, 4, 8, 10, 12 och 14 timmar efter dosering.

Studie 4 undersökte upprätthållande av effekt. Denna studie var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes på vuxna i åldern 18 till 55 år (n = 123) som uppfyllde

DSM-IV-kriterierna för ADHD. Vid inträdet i studien måste försökspersonerna ha fått dokumenterad behandling med lisdexamfetamindimesylat i minst 6 månader och måste visa behandlingssvar definierat som CGI-S ≤ 3 och totalpoäng på < 22 med ADHD-RS för vuxna. Totalpoäng med ADHD-RS för vuxna är ett mått på kärnsymtomen vid ADHD. Försökspersoner som upprätthöll behandlingssvar till vecka 3 i den öppna behandlingsfasen (n = 116) var kvalificerade till att börja i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen och fick sin inträdesdos av lisdexamfetamindimesylat (n = 56) eller placebo (n = 60). Upprätthållande av effekt hos försökspersoner som behandlades med lisdexamfetamindimesylat visades genom signifikant lägre andel behandlingssvikt ($< 9\%$) jämfört med försökspersoner som fick placebo (75 %) i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen. Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) med $\geq 50\%$ av ADHD-RS för vuxna, totalpoäng och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen påbörjades.

Pediatrisk population

Effekterna av lisdexamfetamindimesylat vid behandling av pediatriska patienter med ADHD har visats i tre kontrollerade prövningar med barn i åldern 6 till 12 år, tre kontrollerade studier på ungdomar i åldern 13 till 17 år och tre kontrollerade studier på barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år.

I studien SPD489-325 utvärderades 336 barn i åldern 6 till 17 år i en randomiserad, dubbelblind, dosoptimerad, placebokontrollerad 7-veckorsstudie med en aktiv referensarm. Den primära effektutvärderingen var ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng). Lisdexamfetamindimesylat visade signifikant större effekt än placebo. Skillnaden vid slutet av studien i reduktion av minsta kvadratmedelvärden från baslinjen i ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng) var 18,6 ($p < 0,001$). Vid varje besök under pågående behandling och i slutet av studien var procentandelen för de patienter som uppfyllde de fördefinierade svarkriterierna (en minskning om $\geq 30\%$ från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score och ett CGI-I-värde [Clinical Global Impression-Improvement] på 1 eller 2) signifikant högre för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo ($p < 0,001$). Dessutom översteg medelvärdena för ADHD-symtom efter avbrytande av behandlingen inte baslinjevärdena före behandling, vilket tyder på att det inte förekom någon reboundeffekt. Utöver en minskning av symtomen, gav lisdexamfetamindimesylat även signifikant förbättrade funktionella resultat. I denna studie visade 75,0 % av de försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat ”förbättring” (definierad som ”väldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad”) på skattningsskalan CGI-I jämfört med 14,2 % med placebo ($p < 0,001$).

Liknande resultat för ADHD-RS Total Score (totalpoäng) och CGI-I sågs i två placebokontrollerade studier: en med barn (n = 297) och den andra med ungdomar (n = 314), båda genomförda i USA.

En dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad dosoptimeringsstudie utfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år (n = 267) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD och som också visade otillräckligt svar på behandling med metylfenidat. I denna 9-veckorsstudie hade patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat en kortare tid fram till det första svaret på behandlingen jämfört med patienter som fick atomoxetin (median 13,0 respektive 21,0 dagar, $p = 0,003$), där svar definierades som att patienten hade en CGI-I-poäng på 1 (mycket stor förbättring) eller 2 (stor förbättring) vid något av besöken för dubbelblind behandling.

Två dubbelblinda, aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier (OROS-MPH [Concerta]) har utförts med ungdomar i åldrarna 13 till 17 år med ADHD. Båda studierna inkluderade även en referensgrupp som fick placebo. Den 8 veckor långa dosoptimeringsstudien (SPD489-405) hade en dosoptimeringsperiod på 5 veckor och en period med underhållsdos på 3 veckor. Under dosoptimeringsperioden titrerades dosen en gång i veckan baserat på behandlingsrelaterade händelser och klinisk respons på en optimal dos på 30, 50 eller 70 mg/dag (för försökspersoner i SPD489) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (för försökspersoner i OROS-MPH). Dosen bibehölls under en 3-veckorsperiod med undershållsdos.

Genomsnittliga doser vid studiens slut var 57,9 mg och 55,8 mg i SPD489 respektive OROS-MPH. I denna studie var varken SPD489 eller OROS-MPH statistiskt överlägset det andra läkemedlet vid vecka 8. Den 6 veckor långa studien med fast dos (SPD489-406) hade en forcerad dositeringsperiod på 4 veckor och en period med undershållsdos på 2 veckor. Vid de högsta doserna i SPD489 (70 mg) och OROS-MPH (72 mg) visades behandling med SPD489 vara överlägsen OROS-MPH mätt utifrån både primär effektanalys (förändring från baslinjen vid vecka 6 på skalan ADHD-RS Total score [totalpoäng]) och huvudsaklig sekundär effektanalys (på CGI-I-skalan vid det sista studiebesöket) (se tabell 2).

Tabell 2: Förändring från behandlingsstart för ADHD-RS-IV totalpoäng och endpoint på CGI-I (komplett analysset)

SPD489-405	Primärt vid vecka 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Totalpoäng vid behandlingsstart	N		89	179	184
	Medelvärde (SE)		38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)
Förändring från behandlingsstart vid vecka 8	N		67	139	152
	LS-medelvärde (SE) [a]		-13,4 (1,19)	-25,6 (0,82)	-23,5 (0,80)
Skillnad för lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH	LS-medelvärde (SE) [a]		Ej relevant	-2,1 (1,15)	Ej relevant
	(95 % KI) [a]			-4,3; 0,2	
	Effektstorlek [b]			0,2	
	p-värde			0,0717	
Skillnad för aktiv jämfört med placebo	LS-medelvärde (SE) [a]		Ej relevant	-12,2 (1,45)	-10,1 (1,43)
	(95 % KI) [a]			-15,1; -9,4	-13,0; -7,3
	Effektstorlek [b]			1,16	0,97
	p-värde			<0,0001	<0,0001
Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I					
Analyserade försökspersoner (n)			89	178	184
Förbättring (%) [c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Ingen förbättring (%) [d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e]			Ej relevant	0,6165	Ej relevant
Aktiv behandling jämfört med placebo [e]			Ej relevant	<0,0001	<0,0001
SPD489-406	Primärt vid vecka 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Totalpoäng vid behandlingsstart	N		106	210	216
	Medelvärde (SE)		36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
Förändring från behandlingsstart vid vecka 6	N		93	175	181
	LS-medelvärde (SE) [a]		-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-22,1 (0,73)
Skillnad för lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH	LS-medelvärde (SE) [a]		Ej relevant	-3,4 (1,04)	Ej relevant
	(95 % KI) [a]			-5,4; -1,3	
	Effektstorlek [b]			0,33	
	p-värde			0,0013	
Skillnad för aktiv jämfört med placebo	LS-medelvärde (SE) [a]		Ej relevant	-8,5 (1,27)	-5,1 (1,27)
	(95 % KI) [a]			-11,0; -6,0	-7,6; -2,6
	Effektstorlek [b]			0,82	0,50
	p-värde			<0,0001	<0,0001
Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I					
Analyserade försökspersoner (n)			106	210	216
Förbättring (%) [c]			53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Ingen förbättring (%) [d]			53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e]			Ej relevant	0,0188	Ej relevant
Aktiv behandling jämfört med placebo [e]			Ej relevant	<0,0001	0,0002

[a] Från en modell med blandade effekter för upprepade åtgärder (MMRM) som omfattar behandlingsgrupp, nominellt besök, interaktion för behandlingsgrupp med besöket som faktorer, totalpoäng för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart som en

kovariat och en justering för interaktionen för totalpoängen för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart med besöket. Modellen baseras på en REML-bedömningsmetod och använder en ostrukturerad kovarianstyp.

[b] Effektstorleken är skillnaden i LS-medelvärde delat med den uppskattade standardavvikelsen från den ostrukturerade kovariansmatrisen.

[c] Kategorin "Förbättring" omfattar svaren på "Mycket stor förbättring" och "Stor förbättring".

[d] Kategorin "Ingen förbättring" omfattar svaren på "Minimal förbättring", "Ingen förbättring", "Minimal försämring", "Stor försämring" och "Mycket stor försämring".

[e] Från ett CMH-test stratifierat med CGI-S vid behandlingsstart.

Obs: N = antalet försökspersoner i varje behandlingsgrupp, n = antalet analyserade försökspersoner.

Trehundrafjorton (314) patienter rekryterades i en öppen säkerhetsstudie under 2 år som genomfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med ADHD. Etthundra nittioen (191) av dessa patienter fullföljde studien.

Bibehållen effekt har påvisats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes med barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år (n = 157) som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV. Patienterna fick optimerad behandling med lisdexamfetamindimesylat i en öppen förlängningsstudie (minst 26 veckor) innan de påbörjade den sex veckor långa randomiserade utsättningsperioden. Lämpliga patienter randomiserades till att fortsätta med optimerad dos av lisdexamfetamindimesylat eller att byta till placebo. Patienterna observerades med avseende på symtomrecidiv (behandlingssvikt) under den sex veckor långa dubbelblinda fasen. Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) om $\geq 50\%$ av ADHD-RS Total Score (totalpoäng) och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen påbörjades. Behandlingssvikt var signifikant lägre ($p < 0,001$) för försökspersonerna som fick lisdexamfetamindimesylat (15,8 %) jämfört med placebo (67,5 %). För majoriteten av patienterna (70,3 %) som fick behandlingssvikt oavsett behandling blev ADHD-symtomen förvärrade vid eller före besöket i vecka 2 efter randomisering. Bibehållen effekt har påvisats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes med barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år (n=157) som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV. Patienterna fick optimerad behandling med lisdexamfetamindimesylat i en öppen förlängningsstudie (minst 26 veckor) innan de påbörjade den sex veckor långa randomiserade utsättningsperioden. Lämpliga patienter randomiserades till att fortsätta med optimerad dos av lisdexamfetamindimesylat eller att byta till placebo. Patienterna observerades med avseende på symtomrecidiv (behandlingssvikt) under den sex veckor långa dubbelblinda fasen. Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) om $\geq 50\%$ av ADHD-RS Total Score (totalpoäng) och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen påbörjades. Behandlingssvikt var signifikant lägre för försökspersonerna med lisdexamfetamindimesylat (15,8 %) jämfört med placebo (67,5 %) ($p < 0,001$). För majoriteten av patienterna (70,3 %) som fick behandlingssvikt oavsett behandling blev ADHD-symtomen förvärrade vid eller före besöket i vecka 2 efter randomisering.

En studie av säkerhet och effekt med fast dos utfördes på förskolebarn i åldern 4 till 5 år med ADHD. Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 5:5:5:6 till lisdexamfetamindimesylat (i doserna 5, 10, 20, 30 mg) eller placebo (se även avsnitt 5.2). Den dubbelblinda utvärderingsperioden var 6 veckor lång. I denna studie var de vanligaste rapporterade behandlingsrelaterade händelserna för försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat minskad aptit (13,7 % av försökspersonerna), irritabilitet (9,6 % av försökspersonerna) och affektlabilitet samt hosta (vardera 4,8 % av försökspersonerna). I en 52-veckors öppen studie var den vanligaste behandlingsrelaterade händelsen minskad aptit (15,9 %) (se avsnitt 4.8).

Studier av risk för missbruk

I en humanstudie av risk för missbruk, där perorala doser som motsvarade 100 mg lisdexamfetamindimesylat och 40 mg dexamfetaminsulfat med omedelbar frisättning gavs till individer med läkemedelsmissbruk i anamnesen, gav lisdexamfetamindimesylat 100 mg subjektiva svar på en

skala med ”att tycka om läkemedlet” (”Drug Liking Effects”) (primärt effektmått) som var signifikant lägre än för dexamfetamin 40 mg med omedelbar frisättning. Oral administrering av 150 mg lisdexamfetamindimesylat gav dock en ökning av de positiva subjektiva svaren på denna skala som var jämförbar med de positiva subjektiva svaren som gavs med 40 mg peroralt dexamfetamin med omedelbar frisättning och 200 mg dietylpropion.

Intravenös administrering av 50 mg lisdexamfetamindimesylat till individer med drogmissbruk i anamnesen gav positiva subjektiva svar på skalor som mätte ”att tycka om läkemedlet” (”Drug Liking”), ”eufori”, ”amfetamineffekter” och ”benzedrineffekter” som var större än med placebo men mindre än de som gavs med en motsvarande dos (20 mg) av intravenöst dexamfetamin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas lisdexamfetamindimesylat snabbt från magtarmkanalen hos friska vuxna och barn (6 till 12 år) med ADHD, vilket antas medieras av den höga kapaciteten hos PEPT1-transportörer.

Födointag påverkar inte AUC och C_{max} för dexamfetamin hos friska vuxna efter administrering av peroral engångsdos med 70 mg lisdexamfetamindimesylat, men T_{max} förlängs med cirka 1 timme (från 3,8 timmar i fastande tillstånd till 4,7 timmar efter måltid med högt fettinnehåll). Efter åtta timmars fasta var AUC-värdet för dexamfetamin efter peroral administrering av lisdexamfetamindimesylat som lösning och som intakt kapsel likvärdigt.

Distribution

Hos 18 barn (6 till 12 år) med ADHD var T_{max} för dexamfetamin cirka 3,5 timmar efter oral engångsdos av lisdexamfetamindimesylat i styrkan 30 mg, 50 mg eller 70 mg administrerat efter åtta timmars fasta (över natten). T_{max} för lisdexamfetamindimesylat var cirka 1 timme. Dexamfetamin uppvisar linjär farmakokinetik efter administrering av oral engångsdos av lisdexamfetamindimesylat i dosintervallet 30 mg till 70 mg hos barn i åldern 6 till 12 år.

Vikt-/dosjusterat AUC och C_{max} för dexamfetamin var 22 % respektive 12 % lägre hos vuxna kvinnor än hos män dag sju efter dosering med 70 mg lisdexamfetamin per dag i sju dagar. Vikt-/dosjusterade AUC- och C_{max} -värden låg på samma nivå hos flickor och pojkar efter engångsdoser om 30–70 mg.

Det sker ingen ackumulering av varken dexamfetamin vid steady state hos friska vuxna eller av lisdexamfetamindimesylat efter dosering en gång dagligen i sju på varandra följande dagar.

Biotransformation

Lisdexamfetamindimesylat omvandlas till dexamfetamin och L-lysin, vilket sker genom metabolism i blodet, huvudsakligen genom den hydrolytiska aktiviteten hos röda blodkroppar. Röda blodkroppar har hög kapacitet för metabolism av lisdexamfetamin då *in vitro*-data visat att påtaglig hydrolys sker även vid låga hematokritvärden. Lisdexamfetamin metaboliseras inte av cytokrom P450-enzym.

Amfetamin oxideras på position 4 i bensenringen för att bilda 4-hydroxyamfetamin eller på alfa- eller beta-kol i sidokedjan för att bilda alfa-hydroxyamfetamin eller norefedrin. Norefedrin och 4-hydroxyamfetamin är båda aktiva substanser som var och en oxideras för att bilda 4-hydroxynorefedrin. Alfa-hydroxyamfetamin genomgår deaminering för att bilda fenylaceton, som slutligen bildar bensoesyra och dess glukuronid och glycykonjugatet hippursyra. Även om de enzymer

som är involverade i metabolismen av amfetamin inte är fullständigt fastställda, vet man att CYP2D6 är involverat i bildningen av 4-hydroxyamfetamin.

Eliminering

Efter peroral administrering av en dos om 70 mg radioaktivt märkt lisdexamfetamindimesylat till sex friska försökspersoner återfanns cirka 96 % av den radioaktiva perorala dosen i urinen och enbart 0,3 % återfanns i feces under en period av 120 timmar. Av den radioaktivitet som återfanns i urinen kunde 42 % av dosen hänföras till amfetamin, 25 % till hippursyra och 2 % till intakt lisdexamfetamin. Plasmakoncentrationer av icke omvandlat lisdexamfetamin är övergående låga och övergående, och blir vanligtvis icke kvantifierbara åtta timmar efter administrering. Elimineringshalveringstiden i plasma för lisdexamfetamin var i genomsnitt mindre än en timme i studier av lisdexamfetamindimesylat hos frivilliga försökspersoner. Halveringstiden för dexamfetamin är 11 timmar.

Särskilda populationer

Motsvarande farmakokinetik för dexamfetamin, som utvärderats som clearance, finns hos barn (6 till 12 år) och ungdomar (13 till 17 år) med ADHD samt hos friska vuxna försökspersoner efter justering för kroppsvikt.

Den systemiska exponeringen för dexamfetamin är likartad för män och kvinnor som får samma dos i mg/kg. Inga formella farmakokinetiska studier avseende personer av olika etniskt ursprung har utförts. Det finns inga belägg för påverkan av etniskt ursprung på farmakokinetiken för dexamfetamin.

I en farmakokinetisk studie med 40 försökspersoner (åtta försökspersoner vardera i fem grupper där njurfunktionen undersöktes: normal, lindrigt nedsatt, måttligt nedsatt, kraftigt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet) minskade clearance av dexamfetamin från 0,7 l/h/kg hos försökspersoner med normal njurfunktion till 0,4 l/h/kg hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m² eller CrCl < 30 ml/min).

Genomsnittlig exponering av dexamfetamin vid steady state var cirka 44 % högre hos pediatrika patienter i åldern 4 till 5 år jämfört med den pediatrika patientpopulationen i åldern 6 till 11 år som fick samma dos (30 mg/dag), baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

I en studie med 47 försökspersoner i åldern 55 år eller äldre var clearance av dexamfetamin cirka 0,7 l/h/kg för försökspersoner 55 till 74 år och 0,55 l/h/kg för försökspersoner ≥ 75 år. Detta värde är något lägre jämfört med yngre vuxna (cirka 1 l/h/kg för försökspersoner i åldern 18 till 45 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier gällande missbruksbenägenhet indikerar att lisdexamfetamindimesylat kan ge subjektiva effekter hos rätta och apa som liknar dem med det centralstimulerande medlet dexamfetamin, men som har fördröjd och kortvarig effekt medan belöningseffekterna, enligt vad som fastställts i självadministreringsstudier, är lägre än de med metylfenidat eller kokain.

I toxikologiska studier med upprepad exponering var de viktigaste fynden beteendeförändringar, såsom ökad aktivitet typisk för administrering av stimulantia med en associerad minskning av viktutveckling, tillväxt och födointag, som anses vara ett resultat av ett förstärkt farmakologiskt svar.

Lisdexamfetamindimesylat var inte genotoxiskt *in vitro* i Ames test och muslymfomtest eller *in vivo* i mikrokärntest med benmärg från mus. Karcinogenicitetsstudier med lisdexamfetamindimesylat har inte utförts. Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier där *d*- och *l*-amfetamin (enantiomerkvot 1:1)

gavs under två år i fodret till möss och råttor i doser upp till 30 mg/kg/dag till möss av hankön, 19 mg/kg/dag till möss av honkön och 5 mg/kg/dag till råttor av han- och honkön.

Lisdexamfetamindimesylat hade ingen påverkan på embryo- och fosterutveckling eller överlevnad när det gavs oralt till dräktiga råttor i doser upp till 40 mg/kg/dag och till kaniner i doser upp till 120 mg/kg/dag.

Akut administrering av höga doser amfetamin (d- eller d,l-) har visats orsaka långvariga neurotoxiska effekter hos gnagare, däribland irreversibel nervfiberskada. I definitiva juvenila toxicitetsstudier med lisdexamfetamindimesylat på råttor och hund sågs emellertid inga negativa förändringar i centrala nervsystemet. Dessa fynds betydelse för människa är okänd.

Amfetamin (d- till l-enantiomerkvot 3:1) hade inga biverkningar på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos råttor vid doser upp till 20 mg/kg/dag.

Ett antal studier på gnagare tyder på att prenatal eller tidig postnatal exponering för amfetamin (d- eller d, l-) vid doser jämförbara med dem som används kliniskt kan leda till långsiktiga neurokemiska och beteendemässiga förändringar. Rapporterade beteendeeffekter innefattar nedsatt inlärnings- och minnesförmåga, förändringar av rörelseförmågan och förändringar i sexuell funktion. Liknande studier har inte utförts med lisdexamfetamindimesylat. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ingick emellertid en bedömning av fertilitet efter avslutad behandling med lisdexamfetamindimesylat i vilken inga biverkningar på fertiliteten observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
20 mg: titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172)
30 mg: titandioxid (E171) och erytrosin (E127)
40 mg: titandioxid (E171), briljantblått FCF (E133), svart järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)
50 mg: titandioxid (E171) och briljantblått FCF (E133)
60 mg: titandioxid (E171) och briljantblått FCF (E133)
70 mg: titandioxid (E171), briljantblått FCF (E133) och erytrosin (E127)

Tryckfärg

Shellack
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid E172
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) och barnskyddande polypropenlock med inre folieförslutning.

Förpackningsstorlekar: 28 eller 30.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 40000
30 mg: 34923
40 mg: 40001
50 mg: 34924
60 mg: 40002
70 mg: 34925

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 augusti 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 12 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.8.2023