

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elvanse Adult 30 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 50 mg kapselit, kovat
Elvanse Adult 70 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

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 50 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sininen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 50 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 tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (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 lääkehoidoille.

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 elämänalueella (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, johon kuuluu mm. 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 psykiatrista 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.

Aloitussannos on 30 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Annosta voidaan suurentaa 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 lieviy 1 kuukauden kuluessa annoksen asianmukaisen säätämisen jälkeen. Jos potilaalla esiintyy paradoksaalista oireiden pahenemista tai muita sietämättömiä haittatapahtumia, annosta on pienennettävä tai hoito lopetettava.

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 veteen. 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 lääkehoitoa. 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 lääkehoitoa.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pienentyneen puhdistuman vuoksi (glomerulaarisen suodattumisen nopeus $15 - < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ tai kreatiniinin puhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) enimmäisannos ei saa olla suurempi kuin 50 mg vuorokaudessa. Dialyysipotilaille 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.

Elvanse Adult -valmistetta ei saa käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. Turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

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 varoitimet

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Stimulantteihin, Elvanse Adult mukaan lukien, liittyy päihdekäytön, väärinkäytön ja annospoikkeamisen riski, joka on otettava huomioon tätä lääkettä määrättäessä. Väärinkäytön riski saattaa olla suurempi aikuisilla (etenkin nuorilla ikuisilla) 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.

Elvanse Adult -valmisteen 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 Elvanse Adult -valmisteen 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 stimulanttihoidon aikana rasisusrintakipua tai muita sydänsairauteen viittaavia oireita tai hän pyörtyy selittämättömästi syystä.

Psykiatriset haittatapahtumat

Aiempi psykoosi

Stimuloivien aineiden antaminen saattaa pahentaa käytöshäiriöiden ja ajatushäiriöiden oireita potilailla, joilla on ollut aiempia 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 stimulanttihoidon 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 vihamielisyyttä. Näitä oireita on ilmoitettu joitakin ADHD:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, mukaan lukien Elvanse Adult -valmistetta, koskevilla kliinisissä tutkimuksissa sekä näiden lääkkeiden markkinoilletulon jälkeen. Stimulantit saattavat aiheuttaa aggressiivista käyttäytymistä tai vihamielisyyttä. 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.

Kouristuskohtaukset

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

Näköhäiriöt

Stimulanttihoidon aikana on ilmoitettu silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä.

Määrääminen ja jakelu

Jotta mahdollisen yliannostuksen riski pysyisi mahdollisimman pienenä, Elvanse Adult -valmistetta saa määrätä tai luovuttaa potilaalle mahdollisimman vähän kerrallaan.

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 Elvanse Adult -valmisteen, 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 Elvanse Adult -valmisteen 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 merkittävästi. 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.

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 merkittäväillä altistuksilla.

Lääkärin pitää keskustella Elvanse Adult -hoidosta mahdollisen raskauden tai imetyksen yhteydessä naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi. Elvanse Adult -valmistetta saa käyttää raskauden

aikana vain, jos mahdollinen hyöty on sikiöön kohdistuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Amfetamiinit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Elvanse Adult -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Amfetamiinilla ei ole osoitettu olevan vahingollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen rottatutkimuksessa (ks. kohta 5.3). Elvanse Adult -valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Elvanse Adult 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

Elvanse Adult -hoidon 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 ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Psykkiset 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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
	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
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimestö	Suun kuivuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
	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
	Ärtynisyys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsymys	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.

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. Terveydenhuollon 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 Elvanse Adult -valmisteen 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.

Akuutin amfetamiinimyrkytyksen hoito on pääasiassa oireenmukaista, ja siihen kuuluvat mahahuuhtelu, lääkehiilen antaminen, ulostuslääkkeiden antaminen ja potilaan rauhoittaminen. Virtsan happamoittaminen lisää amfetamiinin eritystä, mutta sen uskotaan suurentavan munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaaraa, jos potilaalla esiintyy myoglobiuriaa. Fentolamiinin antamista laskimoon on ehdotettu, jos vaikea akuutti hypertensio komplisoi amfetamiinin yliannostusta. Verenpaine laskee tavallisesti kuitenkin vähitellen, kun riittävä sedaatio on saavutettu.

Lisdeksamfetamiinia ja deksamfetamiinia ei voida dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Elvanse Adult 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 neuroniiin 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

Elvanse Adult -valmisteen 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 Elvanse Adult -valmistetta 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

Elvanse Adult -valmisteen 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 kiinteäannoksiin hoitoryhmiin, joissa lopullinen annos oli 30, 50 tai 70 mg Elvanse Adult -valmistetta tai lumelääkettä. Kaikki Elvanse Adult -valmistetta 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 Elvanse Adult -annoksilla havaittiin ADHD-oireiden merkitsevää paranemista tutkijan tekemän aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-arviointiasteikon kokonaispisteissä päätetapahtuman kohdalla (ks. taulukko 1). Elvanse Adult -hoito 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

Huomaus: 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 merkittäväällä 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 Elvanse Adult -ryhmässä 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 Elvanse Adult -ryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen.

Tutkimus 3 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, vaihtovuoroinen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Elvanse Adult valmistetta 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) Elvanse Adult -valmistetta (optimoitu annos) yhden viikon ajan, jonka jälkeen lumelääkettä yhden viikon ajan tai 2) lumelääkettä yhden viikon ajan, jonka jälkeen Elvanse Adult -valmistetta 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. Elvanse Adult -hoito 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 Elvanse Adult -hoitoa 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 Elvanse Adult -aloitusannoksensa ($n = 56$) tai lumelääkettä ($n = 60$). Tehon pysyvyyden Elvanse Adult -hoitoa 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-vuotiasta potilasta 7 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa, annosoptimoidussa, lumekontrolloidussa, aktiivisen viiteri-ryhmän sisältävässä tutkimuksessa. Ensijainen tehon mittari oli ADHD-RS-IV-kokonaispisteet. Lisdeksamfetamiinidimesilaatti osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Ero ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden lähtötilanteesta vähentymisen least square -keskiarvossa päätetapahtuman kohdalla oli 18,6 pistettä ($p < 0,001$). Jokaisella hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä sekä päätetapahtuman kohdalla niiden tutkittavien prosenttiosuus, 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 ADHS-RS-kokonaispisteissä ja GCI-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 metyylifenidaattihoitoon 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 annosoptimointitutkimus (SPD489-405) käsitti viiden viikon pituisen annosoptimointijakson ja kolmen viikon pituisen annosylläpitojakson. Annosoptimointijakson 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 päätetapahtuma (täydellinen analyysisarja)

SPD489-405	Ensisijainen päätetapahtuma viikolla 8, ADHD-RS-IV	Lumelääke	SPD489	OROS-MPH
Kokonaispisteet lähtötilanteessa	N Keskiarvo (keskivirhe)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 8	N Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -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 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 6	N	Pienin neliö-summa, keskiarvo (keskivirhe) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -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 sekä hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutus ja kovariaattina ADHD-RS-IV-kokonaispisteet lähtötilanteessa ja joka vakioitiin lähtötilanteen 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 = analysoidujen 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 merkittävästi 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.

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" asteikolla (ensisijainen päätetapahtuma) olivat merkittävästi 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 dietylipropionin aikaansaamiin subjektiivisiin vasteisiin.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 Elvanse Adult 70 mg -kapseleiden suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen havaittuihin 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 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 tytöillä 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 fenyyliaasetoniksi, 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 lisdeksamfetamiinimesilaattitutkimuksissa 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 Elvanse Adult -valmisteen farmakokinetiikkaan.

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 $15 - < 30 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ tai kreatiniinin puhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$).

Tutkimuksessa, joka tehtiin 47:llä vähintään 55-vuotiaalla henkilöllä, amfetamiinin 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 lisdeksamfetamiini 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 tyypillisesti 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.

Mitään hermoston kehittymiseen tai lisääntymistoimintaan kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu, kun lisdeksamfetamiinidimesilaattia annettiin toistuvasti nuorille rotille ja koirille.

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

Monet jyrksijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että prenataalinen tai varhainen postnataalinen 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 Elvanse Adult -valmisteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa.
Kroskarmelloosinatrium.
Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori:

Liivate.

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

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

70 mg: titaanidioksidi (E171), briljanttisininen 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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 mg: 34923
50 mg: 34924
70 mg: 34925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 elokuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2021