

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

60 mg:n kapselit: Yksi kapseli sisältää 60 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 17,8 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 20 mg kapseli: kermanvalkoinen läpinäkymätön runko-osa ja kermanvalkoinen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 20 mg.

Elvanse 30 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 30 mg.

Elvanse 40 mg kapseli: valkoinen läpinäkymätön runko-osa ja sininen/vihreä läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 40 mg.

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

Elvanse 60 mg kapseli: turkoosinsininen läpinäkymätön runko-osa ja turkoosinsininen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät S489 ja 60 mg.

Elvanse 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 on tarkoitettu tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaalle lapsille, kun vaste aikaisempaan metyyliifenidaattihoitoon on katsottu kliinisesti riittämättömäksi.

Hoito pitää toteuttaa lasten ja/tai nuorten käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Taudinmääritys on tehtävä DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti ja sen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

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 ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa. Hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla lapsilla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, mielialojen ailahtelu, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimisvaikeuksia voi esiintyä, mutta aina niitä ei kuitenkaan esiinny.

Elvanse-hoitoa ei ole tarkoitettu kaikille aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiville lapsille. Lääkkeen käyttöä koskevan päätöksen saa tehdä vasta, kun lapsen oireiden vaikeus- ja kroonisuusaste suhteessa lapsen ikään sekä päihdekäytön, väärinkäytön ja annospoikkeamien mahdollisuus on arvioitu hyvin huolellisesti.

Sopiva opetusympäristö on tärkeä ja psykososiaaliset toimenpiteet ovat yleensä tarpeen. Elvanse-valmistetta pitää aina käyttää tällä tavoin myyntiluvan käyttöaiheen mukaisesti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa asianmukaisen, lasten- ja/tai nuorten 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 edeltävät tarkat pituus- ja painomittaukset, joiden tulokset kirjataan kasvukäyrälle (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

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

#### Jatkuva seuranta

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

- Verenpaine ja syke on kirjattava prosenttipistekäyrälle aina kun annosta muutetaan ja vähintään 6 kuukauden välein.
- Pituus, paino ja ruokahalu on kirjattava vähintään 6 kuukauden välein ja pituuskasvun taulukkoa ylläpidettävä.
- 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 vastaanotokäynnillä.

Elvanse-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-hoidon alussa.

Aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Jos lääkäri katsoo aiheelliseksi pienentää aloitusannosta, potilaat voivat aloittaa hoidon 20 mg:lla kerran vuorokaudessa aamuisin.

Annosta voidaan suurentaa 10 tai 20 mg kerrallaan noin viikon välein. Elvanse otetaan suun kautta. Hoidossa on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

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

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.

### Antotapa

Elvanse voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Potilas voi joko nielaista Elvanse-kapselin kokonaisuina 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-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-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. Nämä kokeilujaksot kannattaa mieluiten toteuttaa koulujen loma-aikoina.

### Aikuiset

Nuorilla, joiden oireet jatkuvat aikuisikään ja joille hoidosta on osoitettu olevan selvästi hyötyä, saattaa hoidon jatkaminen aikuisikään olla asianmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Alle 6-vuotiaat lapset

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

### 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.

### **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 verenpainekriisi; 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, Elvanse mukaan lukien, liittyy päihdekäytön, väärinkäytön, riippuvuuden ja ohjeiden vastaisen ei-terapeuttisen käytön riski, joka on otettava huomioon tätä lääkettä määrättäessä. Stimulantteja on määrättävä varoen potilaille, joilla on esiintynyt aiempaa päihdekäyttöä tai riippuvuutta.

Myös toleranssia, äärimmäistä psykologista riippuvuutta sekä vaikeaa sosiaalista kyvyttömyyttä on todettu stimulanttien väärinkäytön yhteydessä. On raportteja potilaista, jotka ovat suurentaneet amfetamiiniannoksensa useita kertoja suositusannosta suuremmaksi. Lääkityksen äkillinen lopettaminen suurten annosten pitkäaikaiskäytön jälkeen aiheuttaa äärimmäistä väsymystä ja masennusta. Muutoksia havaitaan myös uni-EEG:ssä. Amfetamiinien aiheuttaman kroonisen myrkytystilan ilmentymiä voivat olla vaikeat dermatoosit, merkittävä unettomuus, ärtyneisyys, ylivilkkaus ja persoonallisuusmuutokset. Kroonisen myrkytystilan vaikein ilmentymä on psykoosi, jota on usein mahdotonta kliinisesti erottaa skitsofreniasta.

#### Kardiovaskulaariset haittatapahtumat

*Äkkikuolema potilailla, joilla on sydämen rakennepoikkeamia tai muita vakavia sydänvaivoja*

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 myös näissä aikuispotilailla todetuissa tapauksissa on tuntematon, aikuisilla on vakavia sydämen rakennepoikkeamia, sydänlihassairauksia, vakavia sydänrytmin 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 suurempien 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.

Elvanse-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-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 stimulanttihoitoa aikana rasisurintakipua tai muita sydänsairauden viittaavia oireita tai hän pyörtyy selittämättömästä 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 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 vihamielisyyttä. Näitä oireita on ilmoitettu joitakin ADHD:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, mukaan lukien Elvanse-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 lapsille ja heidän sukulaisilleen on tehtävä nykimishäiriöiden ja Touretten oireyhtymän kliininen arviointi ennen stimuloivien lääkkeiden käyttöä.

### Kasvun (pituuskasvun ja painonnousun) pitkäaikainen estyminen

Stimulanttien käyttöön on liitetty painonnousun ja pituuskasvun hidastumista. Potilaan kasvua on seurattava stimulanttihoidon aikana, ja hoito on ehkä keskeytettävä, jos potilaan pituus tai paino ei nouse odotetusti. Pituus, paino ja ruokahalu on kirjattava vähintään puolivuosittain.

Seitsemän viikon pituisen, 6-17-vuotiailla potilailla tehdyn kontrolloidun tutkimuksen jälkeen keskimääräiset (standardipoikkeavuus, SD) kehon painon muutokset olivat -2,35 (2,084) kg Elvanse-valmistetta, +0,87 (1,102) kg lumelääkettä, ja -1,36 (1,552) kg metyyliifenidaattihydrokloridia käyttäneillä.

### Kouristuskohdat

On olemassa jonkin verran kliinistä näyttöä siitä, että stimulantit saattavat madaltaa kouristuskykyä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohdat ja potilailla, joilla on todettu aiempia EEG-poikkeavuuksia, mutta ei kouristuskohdat, sekä hyvin harvoin potilailla, joilla ei ole ollut aiempia kouristuskohdat eikä aiempaa EEG-näyttöä kouristuskohdista. Jos potilas saa ensimmäistä kertaa kouristuskohdat tai kouristuskohdat pahenevat, on lääkkeen käyttö lopetettava.

### Näköhäiriöt

Stimulanttihoidon aikana on ilmoitettu silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä.

### Määrittäminen ja jakelu

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

### Käyttö muiden sympatomimeettisten lääkeaineiden kanssa

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

### Käyttö aikuisille

Jos hoidon lopettaminen ei ole onnistunut nuoren täytettyä 18 vuotta, hoidon jatkaminen aikuisikään saattaa olla välttämätöntä. Näiden aikuisten jatkohoidon tarve pitää tarkistaa säännöllisesti ja tarkistuksen on tapahduttava vuosittain.

### 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*

Ihmisen mikrosomeilla tehty *in vitro* -kokeet osoittavat, että amfetamiini on lievä CYP2D6:n estäjä ja että yhdellä tai useammalla sen metaboliiteista on vähäistä CYP1A2:n, 2D6:n ja 3A4:n estovaikutusta. Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on todennäköisesti minimaalinen, mutta näiden reittien kautta metaboloituvien lääkkeiden anto vaatii silti harkintaa.

### Aineet, joiden pitoisuuksiin veressä Elvanse saattaa vaikuttaa

Depotmuotoinen guanfaasiini: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa depotmuotoisen guanfaasiinin antaminen yhdessä Elvanse-valmisteen kanssa suurensi guanfaasiinin enimmäispitoisuutta plasmassa 19 %, kun taas altistus (käyrän alla oleva pinta-ala, AUC) kasvoi 7 %. Näiden pienten muutosten ei odoteta olevan kliinisesti merkitseviä. Tässä tutkimuksessa depotmuotoisen guanfaasiinin ja Elvanse-valmisteen yhteiskäytön ei todettu vaikuttavan deksamfetamiinialtistukseen millään tavalla.



## Vaikutukset lääkeaine-/laboratoriotesteihin

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja Elvanse-tutkimuksia. Deksamfetamiini, joka on lisdeksamfetamiinin aktiivinen metaboliitti, läpäisee istukan.

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

Lääkäriin pitää keskustella Elvanse-hoidosta naispotilaiden kanssa, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Elvanse-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on sikiöön kohdistuvaa mahdollista riskiä suurempi.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Elvanse 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 kehotettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimia, kuten ajamista tai koneiden käyttöä, jos tällaisia vaikutuksia esiintyy.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Elvanse-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset ovat pääasiassa stimulanttien käyttöön yleisesti liittyviä haittavaikutuksia. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat vähentynyt ruokahalu, unettomuus, suun kuivuminen, päänsärky, ylävatsakipu ja painonlasku.

#### 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Lapset (6–12-vuotiaat)</b>	<b>Nuoret (13–17-vuotiaat)</b>	<b>Aikuiset</b>
<b>Immuuni-järjestelmä</b>	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Psykkiset häiriöt</b>	*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
	<b>Hermosto</b>	Päänsärky	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
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Melko harvinainen	Tuntematon	Melko harvinainen
	Mydriaasi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Sydän</b>	Takykardia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Sydänlihassairaus	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Raynaud'n oireyhtymä	Melko harvinainen	Tuntematon	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	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
<b>Maksa ja sappi</b>	*Eosinofiilinen maksatulehdus	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	*Angioedeema	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Lapset (6–12-vuotiaat)</b>	<b>Nuoret (13–17-vuotiaat)</b>	<b>Aikuiset</b>
	*Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	Ei oleellinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ärtynisyys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Hermostuneisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Kuume	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	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*

Neljä viikkoa kestäneessä, 6–12-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa Elvanse-tutkimuksessa 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 Elvanse-valmistetta, verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 0,5 kg:n painonlisäykseen. Suurempiin annoksiin liittyi suurempaa painonlaskua 4 viikon hoidon aikana. Huolellinen painonseuranta Elvanse-valmistetta 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 Elvanse-tutkimuksessa 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 Elvanse-valmistetta, verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden 0,9 kg:n painonlisäykseen. Huolellinen painonseuranta Elvanse-valmistetta 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 Elvanse-valmistetta kahden vuoden ajan, painon huolellinen tarkkailu antoi viitteitä siitä, että johdonmukainen lääkitys (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).

#### *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](http://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-valmisteen antamisen jälkeen.

Amfetamiinien akuutin yliannostuksen ilmentymiä ovat levottomuus, vapina, hyperrefleksia, nopea hengitys, sekavuus, hyökkäävyys, 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 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

Elvanse-valmisteen vaikutukset ADHD:n hoidossa on osoitettu kolmessa 6–12-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa sekä neljässä ADHD:n DSM-IV-TR-kriteerit täyttäneillä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa.

Lapsilla ja aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Elvanse-valmisteen vaikutukset jatkuivat vielä 13 tunnin (lapset) ja 14 tunnin (aikuiset) kuluttua annoksen antamisesta, kun valmistetta otettiin kerran vuorokaudessa aamulla.

### *Pediatriset potilaat*

Vaiheen 3 eurooppalaisessa SPD489-325-avaintutkimuksessa arvioitiin 336 iältään 6–17-vuotiaasta potilasta. Tässä seitsemän viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa annos-optimoidussa lume- ja aktiivikontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Elvanse osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke.

ADHD:n ydinoireiden mittarina käytettiin ADHD:n arviointiasteikkoa. ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden lumelääkemukautettu keskimääräinen vähennys lähtötilanteesta oli Elvanse-hoitoa saaneilla potilailla 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 ( $p < 0,001$ ) Elvanse-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Tämän tutkimuksen päätetapahtuma on määritelty taulukossa 1. Elvanse-ryhmän tulokset olivat myös merkitsevästi lumeryhmää parempia, kun arvioitiin vastekriteerien yksittäisiä osia. Lisäksi ADHD-oireiden keskimääräiset pisteet hoidon lopettamisen jälkeen eivät olleet ennen hoitoa mitattuja lähtötilanteen pisteitä korkeampia, mikä viittaa rebound-vaikutuksen puuttumiseen.

Oireiden vähenemisen lisäksi kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Elvanse parantaa merkitsevästi toiminnallisia hoitotuloksia. Tarkemmin sanottuna SPD489-325-tutkimuksessa 75,0 % Elvanse-valmistetta saaneista tutkittavista osoitti paranemisen merkkejä (määriteltiin käsitteillä ”erittäin paljon parempi” tai ”paljon parempi”) CGI-I-arviointiasteikolla (Clinical Global Impression-Improvement). Vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 14,2 % ( $p < 0,001$ ).

Elvanse-hoitoa saaneiden lasten koulumenestys parani merkitsevästi, kun tätä mitattiin terveyteen liittyvällä elämänlaatumittarilla, Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain -mittauksella. Elvanse sai aikaan merkitsevää parannusta lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna (Elvanse: 9,4 vs. lumelääke -1,1), ja kahden hoitoryhmän välinen keskimääräinen ero oli 10,5 ( $p < 0,001$ ).

**Taulukko 1: SPD489-325-tutkimuksen tulokset päätetapahtuman<sup>1</sup> kohdalla (täydellinen analyysisarja)**

	Lisdeksamfetamiini-dimesilaatti	Lumelääke	Metyylifenidaatti-hydrokloridi
<b>Muutos ADHD-RS IV-kokonaispisteissä</b>			
Pienin neliösumma, keskiarvo	-24,3	-5,7	-18,7
Vaikutuksen suuruus (vs. lumelääke)	1,804	Ei oleellinen	1,263
P-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>Hoitovasteen saaneet ADHD-RS-IV-potilaat</b>			
Vastetta osoittavat potilaat <sup>2</sup>	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Ero vasteessa lumelääkkeeseen nähden	61,0	Ei oleellinen	45,6
P-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>CGI-I-vastetta osoittaneet</b>			
Paranemista osoittavat potilaat <sup>3</sup>	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Ero paranemisessa lumelääkkeeseen nähden	60,8	Ei oleellinen	44,7
P-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001
<b>Muutos CHIP-CE: PRF Achievement Domain -mittauksessa</b>			
Pienin neliösumma, keskiarvo	9,4	-1,1	6,4
Vaikutuksen suuruus (vs. lumelääke)	1,280	Ei oleellinen	0,912
P-arvo (vs. lumelääke)	< 0,001	Ei oleellinen	< 0,001

<sup>1</sup>Päätetapahtuma = viimeinen hoidon aikainen lähtötasokäynnin jälkeinen annoksen optimointi- tai ylläpitovaiheen tutkimuskäynti (tutkimuskäynnit 1–7), josta on käypä arvo

<sup>2</sup>Vaste määritetään ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden  $\geq 30$  %:n laskuksi lähtötilanteeseen verrattuna

<sup>3</sup>Paraneminen ("erittäin paljon parempi" tai "paljon parempi")

Samankaltaisia ADHS-RS- ja CGI-I-tuloksia on saatu myös kahdesta Yhdysvalloissa tehdystä lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joista toinen tehtiin lapsilla (n = 297) ja toinen aikuisilla (n = 314).

Kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun, aktiivikontrolloituun, annosoptimoituun tutkimukseen osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria (n = 267), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Tässä 9 viikon tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan päivittäinen annos aamulla Elvansea (30, 50 tai 70 mg/vrk) tai atomoksetiinia (asianmukainen annos potilaan painon mukaan, mutta korkeintaan 100 mg). Neljän viikon pituisella annoksen optimointijaksolla potilaiden annos säädettiin optimaaliseen annokseen, joka perustui hoidon aikana esiintyneisiin haittavaikutuksiin ja kliiniseen arviointiin. Elvansea saaneet potilaat saavuttivat ensimmäisen vasteen nopeammin verrattuna atomoksetiinia saaneisiin potilaisiin (mediaani 13,0 vs. 21,0 vuorokautta, p = 0,003), jolloin vaste määritettiin CGI-I-arviointiasteikolla pisteinä 1 (erittäin paljon parempi) tai pisteinä 2 (paljon parempi) millä tahansa kaksoissokkohoitoikäynnillä. Kaikilla kaksoissokkohoitoikäynneillä vasteen saaneiden kokonaislukumäärä Elvansea-ryhmässä oli johdonmukaisesti suurempi kuin atomoksetiini-ryhmässä. Ero oli 16 ja 24 prosenttipisteen välillä. Tutkimuksen päätetapahtumassa pienimmän neliösumman keskiarvo muuttuu lähtötilanteen ADHD-RS-IV-kokonaispistemäärässä Elvansea-ryhmässä -26,1 ja atomoksetiini-ryhmässä -19,7, ja ryhmien välinen ero on keskimäärin -6,4.

Kahteen kaksoissokkoutettuun, aktiivikontrolloituun (OROS-MPH [Concerta]) 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 pääte tapahtuma (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
<b>Tärkein toissijainen päätetapahtuma, CGI-I-pisteet</b>					
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
<b>Tärkein toissijainen päätetapahtuma, CGI-I-pisteet</b>					
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 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 = 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.

Lisäksi 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 Elvanse-tutkimukseen pidemmäksi ajanjaksoksi (vähintään 26 viikkoa) ennen kuin he osallistuivat 6 viikkoa kestäväseen satunnaistettuun hoidon lopettamisvaiheeseen. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin joko jatkamaan Elvanse-hoitoa 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 ( $p < 0,001$ ) Elvanse-hoitoa saaneilla (15,8 %) kuin lumelääkettä saaneilla (67,5 %). Useimmilla potilailla (70,3 %), joiden hoito epäonnistui (hoidon tyypistä riippumatta), ADHD-oireet pahenivat viikon 2 tutkimuskäynnin kohdalla tai ennen sitä satunnaistamisen jälkeen.

### *Aikuispotilaat*

Elvanse-valmisteen teho ADHD:n hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkoutetussa 420 aikuisella (18–55-vuotiaalla) potilaalla, jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Lumelääkkeeseen verrattuna kaikilla Elvanse-annoksilla havaittiin ADHD-oireiden merkitsevää paranemista tutkijan tekemän ADHD-RS-mittauksen (johon kuului aikuisille suunnattuja kehoitteita) kokonaispisteissä. Elvanse-hoito pienensi toimintakyvyn heikkenemisen astetta merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, kun mittarina oli CGI-I-arviointiasteikolla tapahtunut paraneminen.

Lisäksi vaikutuksen pysyvyys osoitettiin kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, satunnaistetussa hoidon lopettamistutkimuksessa aikuisilla (n = 123), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit ja joita oli tutkimukseen otettaessa hoidettu Elvansella vähintään 6 kuukauden ajan. Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa hoidon lopettamisvaiheessa merkitsevästi pienempi osuus Elvansella hoidetuista potilaista täytti relapsin kriteerit (8,9 %) lumelääkettä saaviin potilaisiin verrattuna (75,0 %). Relapsi määriteltiin  $\geq 50$  %:n nousuksi satunnaistamisvaiheen ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä ja  $\geq 2$  pisteen lisäykseksi CGI-S-pisteissä suhteessa satunnaistamisvaiheen CGI-S-pisteisiin.

### *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 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, 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 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 liuksena 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 metaboloisi lisdeksamfetamiinia.

Amfetamiini hapettuu bentseenirenkaan 4-asetasta, jolloin muodostuu 4-hydroksiamfetamiinia, tai sivuketjun  $\alpha$ - tai  $\beta$ -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.

### Eritisyryhmät

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-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  $15 - < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  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

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa tärkeimpiä löydöksiä olivat käyttäytymismuutokset, kuten stimuloivan aineen antoon tyypillisesti liittyvä aktiivisuuden lisääntyminen, ja näihin liittyvä painonnousu 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 lymfomakokeella 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-valmisteella.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa.  
Kroskarmelloosinatrium.  
Magnesiumstearaatti.

#### Kapselin kuori:

Liivate.  
Musta muste (sellakka ja musta rautaoksidi E172).

### *Kapselin kuoren väriaineet:*

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

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

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

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

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

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

## **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 Pharmaceutical Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20 mg: 32537

30 mg: 30382

40 mg: 32538

50 mg: 30383

60 mg: 32539

70 mg: 30384

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.06.2013/Uudistamispäivämäärä 25.8.2015 (20, 40, 60 mg),  
23.2.2017 (30, 50, 70 mg)

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.11.2019