

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisdexamfetamine Orion 20 mg kovat kapselit
Lisdexamfetamine Orion 30 mg kovat kapselit
Lisdexamfetamine Orion 40 mg kovat kapselit
Lisdexamfetamine Orion 50 mg kovat kapselit
Lisdexamfetamine Orion 60 mg kovat kapselit
Lisdexamfetamine Orion 70 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lisdexamfetamine Orion 20 mg -kapselit:

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

Lisdexamfetamine Orion 30 mg -kapselit:

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

Lisdexamfetamine Orion 40 mg -kapselit:

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

Lisdexamfetamine Orion 50 mg -kapselit:

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

Lisdexamfetamine Orion 60 mg -kapselit:

Yksi kapseli sisältää 60 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia, joka vastaa 17,8 mg:aa deksamfetamiinia.

Lisdexamfetamine Orion 70 mg -kapselit:

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Lisdexamfetamine Orion 40 mg -kapselit:

Yksi kapseli sisältää 0,0019 mg alluranpunaista (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Lisdexamfetamine Orion 20 mg -kapseli

Valkoinen kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja valkoinen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”563”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Lisdexamfetamine Orion 30 mg -kapseli

Oranssi kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja valkoinen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”564”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Lisdexamfetamine Orion 40 mg -kapseli

Vaaleansininen kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja valkoinen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”565”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Lisdexamfetamine Orion 50 mg -kapseli

Tummansininen kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja valkoinen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”566”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Lisdexamfetamine Orion 60 mg -kapseli

Sininen kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja sininen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”567”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

Lisdexamfetamine Orion 70 mg -kapseli

Oranssi kansiosa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”ALV”, ja sininen runko-osa, johon on painettu harmaalla musteella pituussuunnassa merkintä ”568”. Kapseli sisältää valkoista tai vaaleankeltaista jauhetta.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lisdexamfetamine Orion on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille 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.

Lisdexamfetamine Orion -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. Lisdexamfetamiinia 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, mukaan lukien verenpaineen ja syketiheyden mittaaminen. Kattavien taustatietojen pitää sisältää potilaan samanaikaiset lääkitykset, aiemmat ja nykyiset samanaikaisesti esiintyvät lääketieteelliset ja psykiatriset sairaudet tai oireet, sydänperäisten tai selittämättömien äkkikuolemien sukuanamneesi sekä hoitoa edeltävät tarkat pituus- ja painomittaukset, joiden tulokset kirjataan kasvukäyrälle (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Jatkuva seuranta

Potilaan kasvua ja psykiatrista 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 vastaanottokäynnillä.

Lisdexamfetamine Orion -valmistetta saavia potilaita on seurattava annospoikkeamien, väärinkäytön ja päihdekäytön varalta.

Annostus

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

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

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

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

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

Pitkäaikaiskäyttö

ADHD-potilaat saattavat tarvita pitkäkestoista lääkehoitoa. Jos lääkäri päättää määrätä Lisdexamfetamine Orion -valmistetta pidemmäksi ajaksi (yli 12 kuukaudeksi), hoidon hyödyllisyys on uudelleenarvioitava vähintään kerran vuodessa. Lääkärin on myös harkittava lääkkeettömiä kokeilujaksot 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).

Pediatriset potilaat

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

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.

Antotapa

Lisdexamfetamine Orion otetaan suun kautta. Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Potilas voi joko nielaista Lisdexamfetamine Orion -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 liuenut täysin, kun jauhe on hajonnut nesteeseen. Lasiin tai astiaan voi kuitenkin jäädä vaikuttamattomia aineita sisältävä kalvo, kun seos on juotu.

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

Jos annos unohtuu, seuraava Lisdexamfetamine Orion -annos otetaan seuraavana päivänä. Annosten ottamista iltpäivällä pitää välttää, koska se voi aiheuttaa unettomuutta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys sympatomimeettisille amiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen monoamiinioksidiaasin estäjien (MAOI) käyttö tai tämän lääkkeen käyttö 14 päivän sisällä MAOI-hoidon päättymisestä (seurauksena voi olla verenpaine kriisi; ks. kohta 4.5).

Hypertyreoosi tai tyreotoksikoosi.

Kiihtymystilat.

Oireileva sydän-verisuonisairaus.

Pitkälle edennyt arterioskleroosi.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio.

Glaukooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Stimulantteihin, lisdeksamfetamiinidimesilaatti mukaan lukien, liittyy päihdekäytön, väärinkäytön, 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 raporteja 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 lääkkeitä 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 em. poikkeavuuksia.

Hypertensio ja muut sydän- ja verisuonitaudit

Stimuloivat lääkkeet aiheuttavat lievää keskimääräisen verenpaineen (noin 2–4 mmHg) ja keskimääräisen syketaajuuden (noin 3–6 lyöntiä minuutissa) 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.

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

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

Kardiomyopatia

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

Kardiovaskulaarisen tilan arviointi stimulanttihoitoa saavilla potilailla

Kaikille potilaille, joille harkitaan hoitoa stimuloivilla lääkkeillä, on tehtävä huolellinen taustatietojen selvitys (myös äkkikuoleman tai kammioarytmioiden sukuanamneesi) ja lääkärintarkastus mahdollisen

sydänsairauden esiintymisen arvioimiseksi. Jos löydökset (esimerkiksi sydänsähkökäyrä tai kaikukardiografia) viittaavat tällaiseen sairauteen, potilaan sydämen tila on arvioitava lisätutkimuksin. Sydämen tila on arvioitava ripeästi, jos potilaalle kehittyi stimulanttihoiton aikana rasisusrintakipua tai muita sydänsairauden viittaavia oireita tai hän pyörtyi selittämättömästä syystä.

Psykiatriset häiritäapahtumat

Olemassa oleva psykoosi

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

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa stimulanttihoitoa ADHD-potilailla, joilla on myös kaksisuuntainen mielialahäiriö, sillä hoito voi laukaista tällaisilla potilailla sekamuotoisen/maanisen jakson. Potilailla, joilla on samanaikaisia masennusoireita, on tehtävä riittävät seulontatutkimukset kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskin selvittämiseksi ennen stimulanttihoiton 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 lisdeksamfetamiinidimesilaattia, koskevissa 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 stimulanttihoiton aikana, ja hoito on ehkä keskeytettävä, jos potilaan pituus tai paino ei nouse odotetusti. Pituus, paino ja ruokahalu on kirjattava vähintään puolivuositte in.

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

Kouristuskohtaukset

On olemassa jonkin verran kliinistä näyttöä siitä, että stimulantit saattavat madaltaa kouristuskyvystä 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 ensimmäistä kertaa kouristuskohtauksia tai kouristuskohtaukset pahenevat, on lääkkeen käyttö lopetettava.

Näköhäiriöt

Stimulantihoidon aikana on ilmoitettu silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä.

Määrittäminen ja jakelu

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

Käyttö muiden sympatomimeettisten lääkeaineiden kanssa

Lisdexamfetamine Orion -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.

Apuaineet

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

Lisdexamfetamine Orion 40 mg -kapselit sisältävät alluranpunaista (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entsyymitoiminnan esto *in vitro*

Ihmisen mikrosomeilla tehdyt *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 Lisdexamfetamine Orion saattaa vaikuttaa

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

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

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

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

Monoamiinioksidaasin estäjät

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

Serotonergiset lääkkeet

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

Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat heikentää

Verenpainelääkkeet: Amfetamiinit saattavat heikentää guanetidiinin tai muiden verenpainelääkkeiden tehoa.

Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat voimistaa

Amfetamiinit voimistavat narkoottisten kipulääkkeiden kipua lievittävää vaikutusta.

Aineet, jotka saattavat heikentää amfetamiinien vaikutuksia

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

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

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

Käyttö alkoholin kanssa

Yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa on tietoa rajoitetusti.

Vaikutukset lääkeaine-/laboratoriotesteihin

Amfetamiinit saattavat suurentaa plasman kortikosteroidipitoisuuksia 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 synnyttäneiden epämuodostumien suurentuneeseen riskiin. Tiedot toisesta kohorttitutkimuksesta, joka käsitti noin 3 100 ensimmäisten 20 raskausviikon aikana amfetamiinille altistunutta raskautta, viittaavat suurentuneeseen pre-eklampsian ja ennenaikaisen syntymän riskiin. Raskauden aikana amfetamiinille altistuneilla vastasyntyneillä saattaa esiintyä vieroitusoireita.

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

Lääkärin pitää keskustella lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidosta naispotilaiden kanssa, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Tätä lääkevalmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on sikiöön kohdistuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lisdexamfetamine Orion voi aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä, kuten silmän mukautumishäiriöitä ja näön hämärtymistä. Näillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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

Lisdeksamfetamiinihoidon 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

Taulukossa 1 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 esiintyvyyden arviointiin)

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

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa todetut ja spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset

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
Psyykkiset häiriöt	*Unettomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Kiihtymys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
	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	Tunteeton	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	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
	Mania	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hallusinaatiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tunteeton
	Aggressiivisuus	Yleinen	Melko harvinainen	Tunteeton
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	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
	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	Tunteeton	Melko harvinainen
	Mydriaasi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tunteeton
Sydän	Takykardia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	QTc-ajan pidentyminen	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
	Sydänlihassairaus	Tunteeton	Melko harvinainen	Tunteeton

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä	Melko harvinainen	Tuntematon	Tuntematon
	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenhädistys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
	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
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ärtynisyys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Hermostuneisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Kuume	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Tutkimukset	Verenpaineen nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	*Painon lasku	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Unettomuus

Käsittää unettomuuden, nukahtamisvaikeuden, katkonaisen unen ja aamuyöunettomuuden.

Painonlasku

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

keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -13,4 prosenttipistettä. Keskimääräiset prosenttipisteet lähtötilanteessa (n = 271) ja 12 kuukauden kohdalla (n = 146) olivat vastaavasti 60,9 ja 47,2.

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

Lapsilla ja nuorilla (ikä 6–17 vuotta), jotka saivat lisdeksamfetamiinidimesilaattia kahden vuoden ajan, painon huolellinen tarkkailu antoi viitteitä siitä, että jatkuva 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).

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

Eosinofiilinen maksatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Angioedeema

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

Lisdeksamfetamiinia ja deksamfetamiinia ei voida dialysoida.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat sympatomimeetit, ATC-koodi: N06BA12.

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin vaikutukset ADHD:n hoidossa on osoitettu kolmessa 6–12-vuotiaalle lapsille tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa 13–17-vuotiaalle nuorille tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa lapsille ja nuorille (6–17-vuotiaalle) tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa sekä neljässä ADHD:n DSM-IV-TR-kriteerit täyttäneille aikuisille tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa.

Lapsille ja aikuisille tehdyssä kliinisissä tutkimuksissa lisdeksamfetamiinidimesilaatin vaikutukset jatkuivat vielä 13 tunnin (lapset) ja 14 tunnin (aikuiset) kuluttua annoksen antamisesta, kun valmistetta otettiin kerran vuorokaudessa aamulla.

Pediatriiset potilaat

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

ADHD:n ydinoireiden mittarina käytettiin ADHD:n arviointiasteikkoa. ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden lumelääkemukautettu keskimääräinen vähennys lähtötilanteesta oli

lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa saaneilla potilailla 18,6 pistettä ($p < 0,001$). Jokaisella hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä sekä päätetapahtuman kohdalla niiden tutkittavien prosentiosuus, jotka täyttivät ennalta määritellyt vastekriteerit (vähintään 30 %:n vähennys lähtötilanteen ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä sekä CGI-I-arvo 1 tai 2), oli merkitsevästi suurempi ($p < 0,001$) lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä kuin lumeryhmässä. Tämän tutkimuksen päätetapahtuma on määritelty taulukossa 2. Lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmän 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 lisdeksamfetamiinidimesilaatti parantaa merkitsevästi toiminnallisia hoitotuloksia. Tarkemmin sanottuna SPD489-325-tutkimuksessa 75,0 % lisdeksamfetamiinia 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 % ($p < 0,001$).

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

Taulukko 2: SPD489-325-tutkimuksen tulokset päätetapahtuman¹ kohdalla (täydellinen analyysisarja)

	Lisdeksamfetamiinidimesilaatti	Lumelääke	Metyylifenidaatti-hydrokloridi
Muutos ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä			
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
Hoitovasteen saaneet ADHD-RS-IV-potilaat			
Vastetta osoittavat potilaat ²	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
CGI-I-vastetta osoittaneet			
Paranemista osoittavat potilaat ³	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
Muutos CHIP-CE: PRF Achievement Domain -mittauksessa			
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

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

² Vaste määritetään ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden ≥ 30 %:n laskuksi lähtötilanteeseen verrattuna

³ 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 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. Tässä 9 viikon tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan aamulla päivittäinen annos lisdeksamfetamiinidimesilaattia (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. Lisdeksamfetamiinidimesilaattia 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 lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä oli johdonmukaisesti suurempi kuin atomoksetiiniryhmässä. Ero oli 16 ja 24 prosenttipisteen välillä. Tutkimuksen päätetapahtumassa pienimmän neliösumman keskiarvo muuttuu lähtötilanteen ADHD-RS-IV-kokonaispistemäärässä lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä -26,1 ja atomoksetiiniryhmässä -19,7, ja ryhmien välinen ero on keskimäärin -6,4.

Kahteen kaksoissokkoutettuun, aktiivikontrolloituun (OROS-MPH [metyylifenidaatti]) 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 OROSMPH-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 (muutos lähtötasolta CGI-I-pisteissä viimeisellä tutkimuskäynnillä) perusteella (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Muutos lähtötilanteesta ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä ja CGI-pisteiden päätte tapahtuma (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 ^[c]	Ei oleell.	0,6165	Ei oleell.	
	Vaikuttava hoito vs. lumehoito ^[c]	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 ^[c]	Ei oleell.	0,0188	Ei oleell.	
	Vaikuttava hoito vs. lumehoito ^[c]	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 = 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 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 (p < 0,001) lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa 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.

Esikouluikäisillä, 4–5-vuotiailla ADHD:sta kärsivillä lapsilla suoritettiin lääkityksen turvallisuutta ja tehoa selvittävä tutkimus kiinteällä annostuksella. Osallistujat satunnaistettiin suhteessa 5:5:5:6 saamaan lisdeksamfetamiinidimesilaattia (5, 10, 20, 30 mg) tai lumelääkettä (ks. lisäksi kohta 5.2). Kaksoissokkoutetun arviointijakson pituus oli 6 viikkoa. Tässä tutkimuksessa kaikista yleisimmin

raportoidut lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidon aikana esiintyneet hättävähäikutukset olivat heikentynyt ruokahalua (13,7 % osallistujista), ärtyneisyys (9,6 %), mielialan vaihtelut (4,8 %) sekä yskä (4,8 %). 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa kaikista yleisin hoidon aikana esiintynyt hättävähäikutus oli heikentynyt ruokahalua (15,9 %) (ks. kohta 4.8).

Aikuispotilaat

Lisdeksamfetamiinidimesilaatin teho ADHD:n hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa 420 aikuisella (18–55-vuotiaalla) potilaalla, jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Lumelääkkeeseen verrattuna kaikilla lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksilla havaittiin ADHD-oireiden merkitsevää paranemista tutkijan tekemän ADHD-RS-mittauksen (johon kuului aikuisille suunnattuja kehoitteita) kokonaispisteissä. Lisdeksamfetamiinidimesilaattihoito 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 lisdeksamfetamiinidimesilaatilla vähintään 6 kuukauden ajan. Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa hoidon lopettamisvaiheessa merkitsevästi pienempi osuus lisdeksamfetamiinidimesilaatilla hoidetuista potilaista täytti relapsin kriteerit (8,9 %) lumelääkettä saaviin potilaisiin verrattuna (75,0 %). Relapsi määriteltiin ≥ 50 %:n nousuksi satunnaistamisvaiheen ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä ja ≥ 2 pisteen lisäykseksi CGI-S-pisteissä suhteessa satunnaistamisvaiheen CGI-S-pisteisiin.

Väärinkäytön todennäköisyystutkimukset

Ihmisillä tehdyssä väärinkäytön todennäköisyystutkimuksessa henkilöille, joilla oli aiemmin esiintynyt päihneiden väärinkäyttöä, annettiin suun kautta ekvivalentit annokset lisdeksamfetamiinidimesilaattia (100 mg) ja nopeasti vapautuvaa deksamfetamiinisulfaattia (40 mg). Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla (100 mg) saavutetut subjektiiviset vasteet ”lääkeaineesta pitämisen vaikutusten” (”Drug Liking Effects”) -asteikolla (ensisijainen päätapahtuma) 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:n lisdeksamfetamiinidimesilaatin antaminen laskimoon henkilöille, joilla oli aiemmin esiintynyt päihneiden väärinkäyttöä, sai aikaan positiivisia subjektiivisia vasteita asteikoilla, joilla mitattiin ”lääkeaineesta pitämistä” (”Drug Liking”), ”euforia”, ”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 70 mg:n lisdeksamfetamiinidimesilaattikapseleiden suun kautta annetun kertaannoksen jälkeen havaittuihin deksamfetamiinin AUC- ja C_{max} -arvoihin terveillä aikuisilla mutta pidentää T_{max} -arvoa noin 1 tunnilla (paastotilassa 3,8 tuntia; runsasrasvaisen aterian jälkeen 4,7 tuntia). Deksamfetamiinin AUC-arvo oli samaa luokkaa, kun lisdeksamfetamiinidimesilaattia annettiin 8 tunnin paaston jälkeen suun kautta 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 lisdeksamfetamiinidimesilaattianoksen jälkeen osoitettiin 6–12-vuotiailla lapsilla 30–70 mg:n annosalueella.

Paino/annos-suhteeseen nähden normalisoidut deksamfetamiinin AUC ja C_{max} olivat vastaavasti 22 % ja 12 % pienemmät aikuisilla naisilla kuin miehillä päivänä 7, kun lisdeksamfetamiinia oli otettu 70 mg/vrk 7 päivän ajan. Paino/annos-suhteeseen nähden normalisoidut AUC- ja C_{max} -arvot olivat 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 α - tai β -hiilistä, jolloin muodostuu vastaavasti alfahydroksiamfetamiinia tai norefedriiniä. Norefedriini ja 4-hydroksiamfetamiini ovat molemmat aktiivisia, ja molemmat hapettuvat edelleen 4-hydroksinorefedriiniksi. Alfahydroksiamfetamiini deaminoituu fenyyliasetoniksi, joka lopulta muodostaa bentsoehappoa ja sen glukuronidia sekä glysiinikonjugaatti 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 lisdeksamfetamiinidimesilaatin 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 suodattamisen nopeus $15 - < 30 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ tai kreatiniinin puhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$).

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvan annoksen 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 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.

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

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

Monet jyrsijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että 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 lisdeksamfetamiinidimesilaatilla. Hedelmällisyyden arvioinnissa lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidon päättymisen jälkeen ei kuitenkaan todettu haitallisia vaikutuksia, kun tämä arviointi sisällytettiin nuorilla rotilla suoritettuun toksisuustutkimukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Liivate (E441)

Painomuste (sellakka, propyleeniglykoli ja musta rautaoksidi E172)

Kapselin kuoren väriaineet:

20 mg

Titaanidioksidi (E171)

30 mg

Titaanidioksidi (E171)

Erytrosiini (E127)

Kinoliinike lta inen (E104)

40 mg

Titaanidioksidi (E171)

Briljanttisininen (E133)

Alluranpunainen (E129)

50 mg

Titaanidioksidi (E171)

Briljanttisininen (E133)

60 mg

Titaanidioksidi (E171)

Erytrosiini (E127)

Briljanttisininen (E133)

70 mg

Titaanidioksidi (E171)

Briljanttisininen (E133)

Erytrosiini (E127)

Kinoliinike lta inen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, pyöreä HDPE-purkki, jossa on suuri suuaukko, lapsiturvallinen korkki (PP) ja 1 g:n silikageelikuivausainesäiliö.

Kuivausainetta ei saa niellä.

Pakkauskoot: 30 tai 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 39908
30 mg: 39916
40 mg: 39917
50 mg: 39918
60 mg: 39919
70 mg: 39920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisdexamfetamine Orion 20 mg hårda kapslar
Lisdexamfetamine Orion 30 mg hårda kapslar
Lisdexamfetamine Orion 40 mg hårda kapslar
Lisdexamfetamine Orion 50 mg hårda kapslar
Lisdexamfetamine Orion 60 mg hårda kapslar
Lisdexamfetamine Orion 70 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lisdexamfetamine Orion 20 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 20 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 5,9 mg dexamfetamin.

Lisdexamfetamine Orion 30 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 30 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 8,9 mg dexamfetamin.

Lisdexamfetamine Orion 40 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 40 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 11,9 mg dexamfetamin.

Lisdexamfetamine Orion 50 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 50 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 14,8 mg dexamfetamin.

Lisdexamfetamine Orion 60 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 60 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 17,8 mg dexamfetamin.

Lisdexamfetamine Orion 70 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 70 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 20,8 mg dexamfetamin.

Hjälpämne med känd effekt

Lisdexamfetamine Orion 40 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 0,0019 mg allurarött (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Lisdexamfetamine Orion 20 mg kapslar

Vit överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och vit underdel, märkt på längden med "563" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Lisdexamfetamine Orion 30 mg kapslar

Orange överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och vit underdel, märkt på längden med "564" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Lisdexamfetamine Orion 40 mg kapslar

Ljusblå överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och vit underdel, märkt på längden med "565" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Lisdexamfetamine Orion 50 mg kapslar

Mörkblå överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och vit underdel, märkt på längden med "566" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Lisdexamfetamine Orion 60 mg kapslar

Blå överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och blå underdel, märkt på längden med "567" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Lisdexamfetamine Orion 70 mg kapslar

Orange överdel, märkt på längden med "ALV" i grått bläck, och blå underdel, märkt på längden med "568" i grått bläck. Kapseln innehåller vitt till blekgult pulver.

Varje kapsel är cirka 16 mm lång och 6 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lisdexamfetamine Orion är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Uppmärksamhetsstörning/Hyperaktivitet) hos barn i åldern 6 år och äldre, när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar. Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

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

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes av kort uppmärksamhetsperiod, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, mindre uttalade neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Behandling med Lisdexamfetamine Orion är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder och risk för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Tillgång till lämplig undervisningsform är väsentlig, och psykosocial intervention är i allmänhet nödvändig. Användning av lisdexamfetamin ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas under överinseende av en lämplig specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.

Utvärdering före behandling

Före förskrivning ska en bedömning genomföras av patientens utgångsvärde avseende kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidig annan medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom,

familjeanamnes av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av längd och vikt på tillväxtdiagram före behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I överensstämmelse med andra stimulantia ska risken för missbruk, felanvändning eller avvikande användning av Lisdexamfetamine Orion beaktas före förskrivning (se avsnitt 4.4).

Kontinuerlig uppföljning

Tillväxt, psykiatrisk status och kardiovaskulär status ska kontrolleras regelbundet (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett percentildiagram vid varje dosjustering och minst var sjätte månad.
- Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Utveckling av *de novo* eller försämring av redan existerande psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering och därefter minst var sjätte månad och vid varje besök.

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

Dosering

Dosen ska anpassas till patientens terapeutiska behov och respons. Noggrann dostitrering krävs vid start av behandling med Lisdexamfetamine Orion.

Startdosen är 30 mg som tas en gång dagligen på morgonen. När en lägre initial dos är lämplig enligt läkarens bedömning kan patienterna börja behandlingen med 20 mg en gång dagligen på morgonen.

Dosen kan ökas stegvis med 10 eller 20 mg, med cirka en veckas intervall. Lisdexamfetamine Orion ska ges peroralt i lägsta effektiva dos.

Den högsta rekommenderade dosen är 70 mg dagligen. Högre doser har inte studerats. Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder, ska dosen minskas eller behandlingen avslutas.

Långtidsbehandling

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

Vuxna

Hos ungdomar vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som har haft klar nytta av behandlingen kan det vara lämpligt att fortsätta behandlingen i vuxen ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Detta läkemedel ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Lisdexamfetamine Orion tas via munnen. Detta läkemedel kan tas oberoende av måltid.

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

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

Vid glömd dos kan behandlingen med Lisdexamfetamine Orion fortsätta med nästa dos nästkommande dag som planerat. Eftermiddagsdoser bör undvikas, eftersom det kan orsaka insomni.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sympatomimetiska aminer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller inom 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut (hypertensiv kris kan uppstå; se avsnitt 4.5).

Hypertyroidism eller tyreotoxikos.

Agitationstillstånd.

Symtomatisk kardiovaskulär sjukdom.

Avancerad arterioskleros.

Måttlig till svår hypertoni.

Glaukom.

4.4 Varningar och försiktighet

Missbruk och beroende

Stimulantia inklusive lisdexamfetamindimesylat föreligger risk för missbruk, felanvändning, beroende eller avvikande dosering för icke terapeutisk användning, vilket ska beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Stimulantia ska förskrivas med försiktighet till patienter med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen.

Toleransutveckling, starkt psykiskt beroende och svår social funktionsnedsättning har förekommit vid missbruk av stimulantia. Det finns rapporter om patienter som har använt flera gånger högre doser av amfetamin än de rekommenderade; abrupt utsättande efter längre tids behandling med höga doser leder till extrem trötthet och depression. Förändringar kan även ses på sömn-EEG. Tecken på kronisk intoxication med amfetaminer kan omfatta allvarliga dermatoser, uttalad insomni, irritabilitet, hyperaktivitet och personlighetsförändringar. Det allvarligaste tecknet på kronisk intoxication är psykos, som ofta inte går att skilja kliniskt från schizofreni.

Kardiovaskulära biverkningar

Plötslig död hos patienter med existerande kardiella defekter eller andra allvarliga hjärtproblem

Barn och ungdomar: Plötslig död har rapporterats hos barn och ungdomar i samband med CNS-stimulerande medel, inklusive de med strukturella hjärtavvikelser eller andra allvarliga hjärtproblem.

Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, ska inte stimulantia ges till barn eller ungdomar med kända allvarliga kardiella defekter, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmrubbningar eller andra allvarliga hjärtproblem som kan göra dem extra känsliga för de sympatomimetiska effekterna av ett stimulantia.

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

Hypertoni och andra kardiovaskulära tillstånd

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

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

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

Kardiomyopati

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

Bedömning av kardiovaskulärt status hos patienter som behandlas med stimulantia

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

Psykiska biverkningar

Existerande psykos

Administrering av stimulantia kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

Bipolär sjukdom

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

Uppkomst av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska eller maniska symtom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar eller mani hos barn eller ungdomar utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av

stimulantia vid normala doser. Om sådana symtom uppträder bör det stimulerande läkemedlet övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggression

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

Tics

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

Långsiktig tillväxthämning (längd och vikt)

Stimulantia har förknippats med långsammare viktökning och minskad slutlängd. Tillväxten ska kontrolleras under behandling med stimulantia. För patienter som inte växer eller ökar i vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad.

I en kontrollerad studie med patienter i åldern 6 till 17 år var den genomsnittliga förändringen (SD) av kroppsvikt efter sju veckor -2,35 (2,084) kg för lisdexamfetamindimesylat, +0,87 (1,102) kg för placebo och -1,36 (1,552) kg för metylfenidathydroklorid.

Kramper

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

Synstörning

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

Förskrivning och utlämning

För att minska risken för överdosering ska lisdexamfetamindimesylat förskrivas och utlämnas med minsta möjliga mängd.

Användning tillsammans med andra sympatomimetiska läkemedel

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

Användning hos vuxna

Om behandlingsutsättning inte har varit framgångsrik hos en ungdom som nått 18 års ålder kan fortsatt behandling i vuxen ålder vara nödvändig. Behovet av ytterligare behandling av dessa vuxna ska ses över regelbundet och avgöras årligen.

Hjälpämnen

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

Lisdexamfetamine Orion 40 mg kapslar innehåller allurarött (E129), som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzymhämmning *in vitro*

In vitro-försök med humana mikrosomer tyder på svag hämning av CYP2D6 av amfetamin och svag hämning av CYP1A2,2D6 och 3A4 av en eller flera metaboliter. Även om den kliniska signifikansen av denna interaktion sannolikt är minimal, bör försiktighet iaktas när läkemedel som metaboliseras på detta sätt administreras.

Medel vars nivåer i blodet kan påverkas av Lisdexamfetamine Orion

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

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

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

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

Monoaminoxidashämmare

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

Serotonerga läkemedel

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

Medel vars effekt kan reduceras av amfetaminer

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

Medel vars effekt kan potentieras av amfetaminer

Amfetaminer potentierar den analgetiska effekten av narkotiska analgetika.

Medel som kan reducera effekterna av amfetaminer

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

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

Litiumkarbonat: De anorektiska and stimulatoriska effekterna av amfetaminer kan hämmas av litiumkarbonat.

Användning tillsammans med alkohol

Det finns begränsade data avseende möjlig interaktion med alkohol.

Interaktioner med laboratorietester

Amfetaminer kan orsaka en signifikant förhöjning av plasmakortikosteroidnivåer. Denna ökning är störst på kvällen. Amfetamin kan påverka mätning av steroider i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Läkaren bör diskutera behandling med lisdexamfetamindimesylat med kvinnor som har börjat menstruera. Detta läkemedel bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Amfetaminer utsöndras i bröstmjölk. Lisdexamfetamine Orion ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som observerats i samband med behandling med lisdexamfetamin motsvarar de som ofta förknippas med användning av stimulantia. Mycket vanliga biverkningar inkluderar nedsatt aptit, insomni, muntorrhet, huvudvärk, smärta i övre delen av buken och viktninskning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 1 visas samtliga biverkningar baserat på kliniska prövningar och spontan rapportering.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

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

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

Tabell 1: Biverkningar baserade på kliniska prövningar och spontanrapportering

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

	Mydriasis	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Palpitation	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	QTc-förlängning	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Kardiomyopati	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Raynauds fenomen	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Näsblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Diarré	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Obstipation	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	*Eosinofil hepatit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Utslag	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	*Angioödem	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	*Stevens–Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Ej relevant	Mindre vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Sprallighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Feber	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	*Viktminskning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Insomni

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

Viktminskning

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

I en kontrollerad prövning av lisdexamfetamindimesylat hos ungdomar i åldern 13 till 17 år under fyra veckor var medelviktnedgången från starten till slutet av studien 1,2, 1,9 och 2,3 kg för patienter som tilldelats 30 mg, 50 mg respektive 70 mg lisdexamfetamindimesylat, jämfört med en viktökning på 0,9 kg för patienter som fick placebo. Noggrann uppföljning av vikt hos ungdomar i åldern 13 till 17 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -6,5 över 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n = 265) och 12 månader (n = 156) var 66,0 respektive 61,5.

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

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

Eosinofil hepatit

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Angioödem

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Stevens–Johnsons syndrom

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

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

Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykostimulantia, medel vid ADHD och nootropika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA12.

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Pediatrisk population

336 patienter i åldern 6–17 år utvärderades i den pivotala europeiska fas-3-studien SPD489-325. Denna randomiserade, dubbelblinda, dosoptimerade, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade studie som pågick i sju veckor visade signifikant bättre effekt för lisdexamfetamindimesylat än för placebo.

Skattningsskalan ADHD Rating Scale (ADHD-RS) ger ett mått på kärnsymtomen vid ADHD. Den placebojusterade medelreduktionen från baslinjen hos patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat var 18,6 ($p < 0,001$) enligt protokollet ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng). Vid varje besök under pågående behandling och i slutet av studien var procentandelen för de patienter som uppfyllde de fördefinierade svarkriterierna (en minskning om $\geq 30\%$ från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score och ett CGI-I-värde [Clinical Global Impression-Improvement] på 1 eller 2) signifikant högre ($p < 0,001$) för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo. Endpoint i denna studie definieras i tabell 2. Resultatet var även signifikant högre för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo när de enskilda komponenterna i svarkriterierna

utvärderades. Dessutom översteg medelvärdena för ADHD-symtom efter avbrytande av behandlingen inte baslinjevärdena före behandling, vilket tyder på att det inte förekom någon reboundeffekt.

Utöver minskningen av symtom har kliniska studier visat att lisdexamfetamindimesylat ger markant förbättrade funktionella resultat. Närmare bestämt uppvisade 75,0 % av försökspersonerna med lisdexamfetamin i studien SPD489-325 förbättring (definierad som ”väldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad”) på CGI-I jämfört med 14,2 % med placebo ($p < 0,001$).

En markant förbättring beträffande barns teoretiska prestationer sågs med lisdexamfetamindimesylat, mätt enligt utvärderingshjälpmedlet Health Related Quality of life (hälsorelaterad livskvalitet), CHIP-CE:PRF (Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition – utvärderingsformulär för förälder om barnets hälso- och sjukdomsprofil-barnutgåva) Achievement Domain (området prestation). En signifikant förbättring från baslinjen sågs med lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo (lisdexamfetamindimesylat: 9,4 jämfört med placebo -1,1) med en genomsnittlig skillnad mellan de två behandlingsgrupperna på 10,5 ($p < 0,001$).

Tabell 2: Behandlingsresultat för studie SPD489-325 vid endpoint¹ (komplett analysset)

	Lisdexamfetamin-dimesylat	Placebo	Metylfenidat-hydroklorid
Förändring av ADHD-RS-IV, total poäng			
Least square mean	-24,3	-5,7	-18,7
Effektstorlek (jämfört med placebo)	1,804	Ej relevant	1,263
P-värde (jämfört med Placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Behandlingssvar för ADHD-RS-IV			
Patienter med behandlingssvar ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Skillnad i behandlingssvar jämfört med placebo	61,0	Ej relevant	45,6
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Behandlingssvar för CGI-I			
Patienter som visade förbättring ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Skillnad i förbättring jämfört med placebo	60,8	Ej relevant	44,7
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Förändring av CHIP-CE: PRF Achievement Domain (området prestation)			
Least square mean	9,4	-1,1	6,4
Effektstorlek (jämfört med placebo)	1,280	Ej relevant	0,912
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001

¹ Endpoint = det sista besöket under pågående behandling efter baslinjebesöket under perioden med dosoptimering eller underhållsdos (besök 1–7) med ett giltigt värde

² Behandlingssvar definieras som procentuell minskning från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score ≥ 30 %

³ Förbättring (”väldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad”)

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

En dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad dosoptimeringsstudie utfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år ($n = 267$) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD. I denna 9 veckor långa studie randomiserades (1:1) patienter till en daglig morgondos av lisdexamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag) eller atomoxetin (doserat i enlighet med patientens vikt upp till 100 mg). Under en dosoptimeringsperiod på 4 veckor titrerades patienterna tills en

optimal dos, baserad på biverkningar som uppkom under behandlingen och klinisk bedömning, uppnåddes. Patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat hade en kortare tid fram till det första svaret på behandlingen jämfört med patienter som fick atomoxetin (median 13,0 respektive 21,0 dagar, $p = 0,003$), där svar definierades som att patienten hade en CGI-I-poäng på 1 (mycket stor förbättring) eller 2 (stor förbättring) vid något av besöken för dubbelblind behandling. Under alla besöken för dubbelblind behandling var andelen patienter med behandlingssvar i lisdexamfetamindimesylat-gruppen konsekvent högre än andelen patienter med behandlingssvar i atomoxetingruppen. Skillnaden varierade mellan 16 och 24 procentenheter. Vid studiens slut var de genomsnittliga minsta-kvadrat-förändringarna från baslinjen av den totala poängen i ADHD-RS-IV för lisdexamfetamindimesylat och atomoxetin -26,1 respektive -19,7, med en skillnad mellan grupperna på -6,4.

Två dubbelblinda, aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier (OROS-MPH [metylfenidat]) har utförts med ungdomar i åldrarna 13 till 17 år med ADHD. Båda studierna inkluderade även en referensgrupp som fick placebo. Den 8 veckor långa dosoptimeringsstudien (SPD489-405) hade en dosoptimeringsperiod på 5 veckor och en period med underhållsdos på 3 veckor. Under dosoptimeringsperioden titrerades dosen en gång i veckan baserat på behandlingsrelaterade händelser och klinisk respons på en optimal dos på 30, 50 eller 70 mg/dag (för försökspersoner i SPD489) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (för försökspersoner i OROS-MPH). Dosen bibehölls under en 3-veckorsperiod med undershållsdos. Genomsnittliga doser vid studiens slut var 57,9 mg och 55,8 mg i SPD489 respektive OROS-MPH. I denna studie var varken SPD489 eller OROS-MPH statistiskt överlägset det andra läkemedlet vid vecka 8. Den 6 veckor långa studien med fast dos (SPD489-406) hade en forcerad dositeringsperiod på 4 veckor och en period med undershållsdos på 2 veckor. Vid de högsta doserna i SPD489 (70 mg) och OROS-MPH (72 mg) visades behandling med SPD489 vara överlägsen OROS-MPH mätt utifrån både den primära effektanalysen (förändring från baslinjen vid vecka 6 på skalan ADHD-RS Total score [totalpoäng]) och den huvudsakliga sekundära effektanalysen (förändring från baslinjen på CGI-I-skalan vid det sista studiebesöket) (se tabell 3).

Tabell 3: Förändring från behandlingsstart för ADHD-RS-IV totalpoäng och endpoint på CGI-I (komplett analysset)

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

Skillnad för lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH	LS medel (SE) ^[a] (95 % KI) ^[a] Effektstorlek ^[b] p-värde	Ej relevant	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	Ej relevant
Skillnad för aktiv jämfört med placebo	LS medel (SE) ^[a] (95 % KI) ^[a] Effektstorlek ^[b] p-värde	Ej relevant	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 <0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 <0,0001
Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I				
Analyserade försökspersoner (n)		106	210	216
Förbättring (%) ^[c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Ingen förbättring (%) ^[d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH ^[e]		Ej relevant	0,0188	Ej relevant
Aktiv behandling jämfört med placebo ^[e]		Ej relevant	<0,0001	0,0002

^[a] Från en modell med blandade effekter för upprepade åtgärder (MMRM) som omfattar behandlingsgrupp, nominellt besök, interaktion för behandlingsgrupp med besöket som faktorer, totalpoäng för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart som en kovariat och en justering för interaktionen för totalpoängen för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart med besöket. Modellen baseras på en REML-bedömningsmetod och använder en ostrukturerad kovarianstyp.

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

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

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

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

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

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

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

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

Vuxen population

Effekten av lisdexamfetamindimesylat i behandlingen av ADHD fastställdes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, parallelgruppsstudie som utfördes med 420 vuxna patienter i

åldern 18 till 55 år som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV. Signifikant förbättring av symtomen på ADHD, baserat på provarens skattningar på skalan ADHD-RS with adult prompts Total Score (med signaler från vuxna, totalpoäng), observerades för alla lisdexamfetamindimesylat-doser jämfört med placebo. Behandling med lisdexamfetamindimesylat minskade signifikant graden av funktionsnedsättning mätt efter förbättring på skattningsskalan CGI-I jämfört med placebo.

Bibehållen effekt har dessutom påvisats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes med vuxna ($n = 123$) som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV och som, vid starten av studien, hade behandlats med lisdexamfetamindimesylat under minst sex månader. En signifikant lägre andel patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat uppfyllde kriterierna för recidiv (8,9 %) jämfört med patienter som fick placebo (75,0 %) i den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen. Recidiv definierades som en ökning med ≥ 50 % från randomisering på ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng) och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan i förhållande till poäng på CGI-skalan vid randomisering.

Studier av risk för missbruk

I en humanstudie av risk för missbruk, där perorala doser som motsvarade 100 mg lisdexamfetamindimesylat och 40 mg dexamfetaminsulfat med omedelbar frisättning gavs till individer med läkemedelsmissbruk i anamnesen, gav lisdexamfetamindimesylat 100 mg subjektiva svar på en skala med ”att tycka om läkemedlet” (”Drug Liking Effects”) (primärt effektmått) som var signifikant lägre än för dexamfetamin 40 mg med omedelbar frisättning. Oral administrering av 150 mg lisdexamfetamindimesylat gav dock en ökning av de positiva subjektiva svaren på denna skala som var jämförbar med de positiva subjektiva svaren som gavs med 40 mg peroralt dexamfetamin med omedelbar frisättning och 200 mg dietylpropion.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

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

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

Metabolism

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

Amfetamin oxideras på position 4 i bensenringen för att bilda 4-hydroxyamfetamin eller på alfa- eller beta-kol i sidokedjan för att bilda alfa-hydroxyamfetamin respektive norefedrin. Norefedrin och 4-hydroxyamfetamin är båda aktiva substanser som var och en oxideras för att bilda 4-hydroxynorefedrin. Alfa-hydroxyamfetamin genomgår deaminering för att bilda fenylacetone, som slutligen bildar bensoesyra och dess glukuronid och glycinokjugatet hippursyra. Även om de enzymer som är involverade i metabolismen av amfetamin inte är fullständigt fastställda, vet man att CYP2D6 är involverat i bildningen av 4-hydroxyamfetamin.

Eliminering

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

Särskilda populationer

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

Den systemiska exponeringen för dexamfetamin är likartad för män och kvinnor som får samma dos i mg/kg.

Inga formella farmakokinetiska studier avseende ras har utförts. Det finns inga belegg för påverkan av etniskt ursprung på farmakokinetiken för lisdexamfetamindimesylat.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lisdexamfetamindimesylat var inte genotoxiskt *in vitro* i Ames test och muslymfomtest eller *in vivo* i mikrokärntest med benmärg från mus. Karcinogenicitetsstudier med lisdexamfetamindimesylat har inte utförts. Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier där *d*- och *l*-amfetamin (enantiomerkvot 1:1) gavs under två år i fodret till möss och råttor i doser upp till 30 mg/kg/dag till möss av hankön, 19 mg/kg/dag till möss av honkön och 5 mg/kg/dag till råttor av han- och honkön.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje

Gelatin (E441)

Tryckbläck (shellack, propylenglykol och svart järnoxid E172)

Färgämnen i kapselhöljet:

20 mg

Titandioxid (E171)

30 mg

Titandioxid (E171)

Erytrosin (E127)

Kinolingult (E104)

40 mg

Titandioxid (E171)

Briljantblått FCF (E133)

Allurarött AC (E129)

50 mg

Titandioxid (E171)
Brilliant blue (E133)

60 mg

Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127)
Brilliant blue (E133)

70 mg

Titandioxid (E171)
Brilliant blue (E133)
Erytrosin (E127)
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, rund HDPE-burk med bred mynning och ett barnsäkert lock (PP) och 1 g silicageltorkmedelsbehållare.

Torkmedlet ska inte sväljas.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 39908
30 mg: 39916
40 mg: 39917
50 mg: 39918

60 mg: 39919

70 mg: 39920

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.8.2023