

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Elvanse 20 mg kapseli: kermanvalkoinen läpinäkymätön runko-osa ja kermanvalkoinen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät ”S489” ja ”20 mg”.

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

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

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

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

Elvanse 70 mg kapseli: sininen läpinäkymätön runko-osa ja vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla musteella merkinnät ”S489” ja ”70 mg”.

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

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Elvanse on tarkoitettu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa vähintään 6-vuotiaille lapsille, kun vaste aikaisempaan metyylifenidaattihoitoon on katsottu kliinisesti riittämättömäksi.

Elvanse on tarkoitettu myös aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon osana kattavaa hoito-ohjelmaa aikuisille, joilla on ollut ADHD-oireita lapsuudessa.

Hoito pitää toteuttaa lapsuusajan ja/tai nuorten käytöshäiriöihin (pediatriset potilaat) tai käytöshäiriöihin (aikuispotilaat) perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Taudinmäärityksen pitää perustua täydellisiin potilastietoihin ja potilaan arviointiin ajantasaisten DSM-tautiluokituskriteerien tai ICD-ohjeiston mukaisesti. Taudinmääritystä ei voi perustaa ainoastaan yhden tai muutaman oireen ilmenemiseen.

Aikuisilla ADHD-oireita tulee olla ollut jo lapsuudessa, mikä vahvistetaan takautuvasti (potilaskertomuksen tai, mikäli kertomusta ei ole saatavilla, asianmukaisten, strukturoitujen instrumenttien tai haastattelujen avulla). Potilaan ADHD:n vaikeusasteen on oltava kliinisen arvion perusteella vähintään kohtalainen eli potilaan toimintakyvyn tulee olla heikentynyt vähintään kohtalaisesti kahdella tai useammalla elämänalueella (esimerkiksi sosiaalinen, akateeminen ja/tai työhön liittyvä toimintakyky), ja tämän toimintakyvyn heikentymisen tulee vaikuttaa potilaan elämää usealla eri tavalla.

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

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

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön kokonaisvaltaiseen hoito-ohjelmaan sisältyy yleensä psykologisia, kasvatuksellisia, käyttäytymiseen liittyviä, ammatillisia ja sosiaalisia toimenpiteitä yhdessä lääkityksen kanssa. Hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino käytöshäiriöitä sairastavilla potilailla, joiden oireita voivat olla pitkään jatkuneet tarkkaamattomuusoireet, keskittymisvaikeudet, tunne-elämän epävakaus, impulsiivisuus, kohtalainen tai vaikea yliaktiivisuus, lievät neurologiset oireet ja poikkeava EEG. Oppimiskyky saattaa olla heikentynyt, mutta ei välttämättä aina (pediatriset potilaat).

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoito pitää aloittaa asianmukaisen käytöshäiriöihin perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

## Hoitoa edeltävä arviointi

Ennen lääkkeen määräämistä potilaalle on tehtävä kardiovaskulaarisen tilan lähtötasoarviointi, mukaan lukien verenpaineen ja syketiheyden mittaaminen. Kattavien taustatietojen pitää sisältää potilaan samanaikaiset lääkitykset, aiemmat ja nykyiset samanaikaisesti esiintyvät lääketieteelliset ja psykiatriset sairaudet tai oireet, sydänperäisten tai selittämättömien äkkikuolemien sukuanamneesi sekä hoitoa edeltävä tarkka painon mittaaminen. Pediatristen potilaiden pituus ja paino kirjataan kasvukäyrälle (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

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

## Jatkuva seuranta

Potilaan kasvua (pediatriset potilaat) ja psykiatrista ja kardiovaskulaarista tilaa on seurattava jatkuvasti (ks. myös kohta 4.4).

- Verenpaine ja syke on kirjattava aina kun annosta muutetaan ja vähintään 6 kuukauden välein. Pediatristen potilaiden tulokset on kirjattava prosenttipistekäyrälle.
- Pediatriset potilaat: pituus, paino ja ruokahalu on kirjattava vähintään 6 kuukauden välein ja pituuskasvun taulukkoa ylläpidettävä.
- Aikuisten paino on kirjattava säännöllisesti.
- Psykiatristen sairauksien kehittymistä *de novo* tai olemassa olevien psykiatristen sairauksien pahenemista on seurattava aina kun annosta muutetaan ja sen jälkeen vähintään 6 kuukauden välein ja jokaisella vastaanottokäynnillä.

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

## Annostus

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

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

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

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

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

## Antotapa

Elvanse voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

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

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

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

### Pitkäaikaiskäyttö

ADHD-potilaat saattavat tarvita pitkäkestoista lääkettä. Jos lääkäri päättää määrätä Elvanse-valmistetta pidemmäksi ajaksi (yli 12 kuukaudeksi), Elvanse-hoidon hyödyllisyys on uudelleenarvioitava vähintään kerran vuodessa. Lääkärin on myös harkittava lääkkeettömiä kokeilujaksot sen arvioimiseksi, miten potilas pärjää ilman lääkettä. Nämä kokeilujaksot kannattaa mieluiten toteuttaa koulujen loma-aikoina tai potilaan ollessa lomalla töistä.

### Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden hoidosta on vain rajallisesti tietoa, joten perusteellinen arviointi ennen hoidon aloittamista sekä huolellinen verenpaineen ja kardiovaskulaaristatuksen seuranta hoidon aikana ovat tarpeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Deksamfetamiinin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, joten annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Alle 6-vuotiaat lapset

Elvanse-valmistetta 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.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys sympatomimeettisille amiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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. Väärinkäytön riski voi olla suurempi aikuisten (etenkin nuorten aikuisten) kuin

pediatristien potilaiden kohdalla. Stimulantteja on määrättävä varoen potilaille, joilla on esiintynyt aiempaa päihdekäyttöä tai riippuvuutta.

Amfetamiinien päihdekäyttö voi johtaa toleranssiin ja psykologiseen riippuvuuteen, johon liittyy eriasteista epätyypillistä käyttäytymistä. Amfetamiinien päihdekäytön oireita voivat olla dermatoosit, unettomuus, ärtyneisyys, ylivilkkaus, mielialan horjuvuus ja psykoosi. Väsymyksen ja masennuksen kaltaisia vieroitusoireita on raportoitu.

Potilasta hoitavia henkilöitä ja/tai potilaita on ohjeistettava käyttämättömän lääkevalmisteen asianmukaisesta säilytyksestä ja hävittämisestä ohjeiden vastaisen käytön estämiseksi (esim. ystävät ja sukulaiset).

### Kardiovaskulaariset hättätapahtumat

#### *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 sydänrytmien poikkeavuuksia, sepelvaltimotauti tai muita vakavia sydänvaivoja todennäköisemmin kuin lapsilla. Stimulanttihoitoa ei yleisesti ottaen saa antaa myöskään aikuisille, joilla on e.m. poikkeavuuksia.

#### *Hypertensio ja muut sydän- ja verisuonitaudit*

Stimuloivat lääkkeet aiheuttavat lievää keskimääräisen verenpaineen (noin 2–4 mmHg) ja keskimääräisen syketaajuuden (noin 3–6/min) nousua. Yksittäisissä tapauksissa saattaa esiintyä suurempaakin nousua. Näillä keskimääräisillä muutoksilla ei oleteta olevan lyhyen aikavälin seurauksia, mutta kaikkia potilaita on seurattava 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). Koska hypertension esiintyvyys lisääntyy iän myötä, on jatkuva verenpaineen ja kardiovaskulaaristatusten seuranta tarpeen hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

#### *Kardiomyopatia*

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

## *Kardiovaskulaarisen tilan arviointi stimulanttihoitoa saavilla potilailla*

Kaikille potilaalle, 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 kehittyä stimulanttihoidon aikana rasisurintakipua tai muita sydänsairauden viittaavia oireita tai hän pyörtyy selittämättömästi syystä.

## Psykiatriset haittatapahtumat

### *Olemassa oleva psykoosi*

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

### *Kaksisuuntainen mielialahäiriö*

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

### *Uusien psykoottisten tai maanisten oireiden ilmaantuminen*

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

### *Aggressiivisuus*

ADHD:tä sairastavilla lapsilla ja nuorilla havaitaan usein aggressiivista käyttäytymistä tai vihamielisyyttä. Näitä oireita on ilmoitettu joitakin ADHD:n hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, mukaan lukien lisdeksamfetamiinimesilaattia, koskevista 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.

## Pitkäaikainen vaikutus kasvuun (pituuskasvuun ja painonnousuun)

### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret*

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

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 metyyliifenidaattihydrokloridia käyttäneillä.

#### Aikuiset

Stimulanttien käyttöön on liitetty painonlaskua. Painoa on seurattava stimulanttihoiton aikana, ja hoito on ehkä keskeytettävä, jos potilaan paino laskee.

#### Kouristuskohdat

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

#### Näköhäiriöt

Stimulanttihoiton 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

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

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Entsyymitoiminnan esto *in vitro*

Lisdeksamfetamiinidimesilaatti ei estänyt ihmisen tärkeimpien CYP450-isoformien (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) toimintaa *in vitro* ihmisen maksan mikrosomisuspensioissa, eikä se indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4/5:n toimintaa *in vitro* viljellyissä ihmisen tuoreissa maksasoluissa. Lisdeksamfetamiinidimesilaatti ei ollut P-gp:n substraatti *in vitro* MDCKII-soluissa eikä P-gp:n estäjä *in vitro* Caco-2-soluissa, joten on epätodennäköistä, että sillä olisi kliinisiä yhteisvaikutuksia P-gp-pumpun kuljettamien lääkkeiden kanssa. Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa ihmisillä ei havaittu mitään kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia CYP1A2:n, CYP2D6:n, CYP2C19:n tai CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

#### Aineet, joiden pitoisuuksiin veressä lisdeksamfetamiinidimesilaatti saattaa vaikuttaa

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

depotmuotoisen guanfasiinin ja lisdeksamfetamiinidimesilaatin yhteiskäytön ei todettu vaikuttavan deksamfetamiinialtistukseen millään tavalla.

Depotmuotoinen venlafaksiini: Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa depotmuotoisen venlafaksiinin (CYP2D6-substraatti) 225 mg:n annoksen antaminen yhdessä 70 mg:n suuruisen 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 vuorokauden sen jälkeen, sillä se voi lisätä noradrenaliinin ja muiden monoamiinien vapautumista. Tämä saattaa aiheuttaa vaikeaa päänsärkyä ja muita verenpaine- ja sydämsairauksien oireita. Potilaalla saattaa esiintyä erilaisia toksisia neurologisia vaikutuksia ja malignia hyperpyreksiaa, jotka voivat joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.3).

#### Serotonergiset lääkkeet

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

#### Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat heikentää

Verenpainelääkkeet: Amfetamiinit saattavat heikentää guanetidiinin tai muiden verenpainelääkkeiden tehoa.

#### Aineet, joiden vaikutuksia amfetamiinit saattavat voimistaa

Amfetamiinit voimistavat narkoottisten kipulääkkeiden kipua lievittävää vaikutusta.

#### Aineet, jotka saattavat heikentää amfetamiinien vaikutuksia

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

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



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

#### Käyttö alkoholin kanssa

Yhteisvaikutuksista alkoholin kanssa on tietoa rajoitetusti.

#### Vaikutukset lääkeaine-/laboratoriotesteihin

Amfetamiinit saattavat suurentaa plasman kortikosteroidipitoisuuksia 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 synnyinäisten 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, jotka voivat tulla raskaaksi. Lisdeksamfetamiinidimesilaattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on sikiöön kohdistuvaa mahdollista riskiä suurempi.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
<b>Immuuni-järjestelmä</b>	Anafylaktinen reaktio	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Yliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	*Unettomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Kiihtymys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Logorrea	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Heikentynyt libido	Ei oleellinen	Ei raportoitu	Yleinen
	Masennus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Nykimishäiriö	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Affektilabiilius	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Dysforia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Euforia	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Psykomotorinen ylivilkkaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Bruksismi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Dermatillomania	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Psykoottiset kohtaukset	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Mania	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hallusinaatiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Aggressiivisuus	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Levottomuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Vapina	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kouristuskohtaus	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
	Dyskinesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Dysgeusia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Pyörtöminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Melko harvinainen	Tuntematon	Melko harvinainen
	Mydriaasi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Sydän</b>	Takykardia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Sydämentykytytys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	QTc-ajan pidentyminen	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Lapset (6–12-vuotiaat)	Nuoret (13–17-vuotiaat)	Aikuiset
	Sydänlihassairaus	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Raynaud'n oireyhtymä	Melko harvinainen	Tuntematon	Tuntematon
	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Ruoansulatus–elimistö</b>	Suun kuivuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	*Eosinofiilinen maksatulehdus	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	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
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	Ei oleellinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ärtynisyys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Hermostuneisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Kuume	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Verenpaineen nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	*Painon lasku	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Unettomuus*

Käsittää unettomuuden, nukahtamisvaikeuden, katkonaisen unen ja aamuyöunettomuuden.

#### *Painonlasku*

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

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

prosenttipisteet lähtötilanteessa (n = 265) ja 12 kuukauden kohdalla (n = 156) olivat vastaavasti 66,0 ja 61,5.

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

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

#### *Eosinofiilinen maksatulehdus*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

#### *Angioedeema*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

#### *Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yhtään tapausta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

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

Lisdeksamfetamiinia ja deksamfetamiinia ei voida dialysoida.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Amfetamiinit ovat sympatomimeettisiä amiineja, jotka eivät kuulu katekoliaamiineihin 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-vuotiailla lapsilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa 13–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa, kolmessa lapsilla ja nuorilla (6–17-vuotiailla) tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa sekä neljässä ADHD:n DSM-IV-TR-kriteerit täyttäneillä aikuisilla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa.

Lapsilla ja aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 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 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 hoidonaikaisella tutkimuskäynnillä sekä päätetapahtuman kohdalla niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka täyttivät ennalta määritellyt vastekriteerit (vähintään 30 %:n vähennys lähtötilanteen ADHD-RS-IV-kokonaispisteissä sekä CGI-I-arvo 1 tai 2), oli merkitsevästi suurempi ( $p < 0,001$ ) lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä kuin lumeryhmässä. Tämän tutkimuksen päätetapahtuma on

määritelty taulukossa 1. 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 % lisdeksamfetamiinidimesilaattia 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 liittyvällä elämänlaatumittarilla, Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain -mittauksella. 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 1: SPD489-325-tutkimuksen tulokset päätte tapahtuman<sup>1</sup> kohdalla (täydellinen analyysisarja)**

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

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

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

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

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

Kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun, aktiivikontrolloituun, annosoptimoituun tutkimukseen osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria (n = 267), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Tässä 9 viikon tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan päivittäinen annos aamulla 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 (TEAE) 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 pisteenä 1 (erittäin paljon parempi) tai pisteenä 2 (paljon parempi) millä tahansa

kaksoissokkohoitokäynnillä. Kaikilla kaksoissokkohoitokäynneillä vasteen saaneiden kokonaislukumäärä lisdeksamfetamiinidimesilaattiryhmässä oli johdonmukaisesti suurempi kuin atomoksetiiniryhmässä. Ero oli 16 ja 24 prosenttipisteen välillä. Tutkimuksen päätapahtumassa pienimmän neliosumman 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 [Concerta]) rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui 13–17-vuotiaita ADHD-potilaita. Kummassakin tutkimuksessa oli lisäksi lumelääkehaara. Kahdeksan viikon pituinen annosoptimoititutkimus (SPD489-405) käsitti viiden viikon pituisen annosoptimoitijakson ja kolmen viikon pituisen annosylläpitojakson. Annosoptimoitijakson aikana potilaiden annosta säädettiin kerran viikossa hoidon aikaisten haittavaikutusten (TEAE) ja kliinisen vasteen perusteella, kunnes saavutettiin optimaalinen annos, joka oli 30, 50 tai 70 mg/vrk (SPD489-ryhmän potilaat) tai 18, 36, 54 tai 72 mg/vrk (OROS-MPH-ryhmän potilaat), minkä jälkeen tämän annoksen antamista jatkettiin kolmen viikon annosylläpitojakson ajan. Keskimääräinen annos päätapahtuman kohdalla oli SPD489-ryhmässä 57,9 mg ja OROS-MPH-ryhmässä 55,8 mg. Tässä tutkimuksessa SPD489-hoidon ja OROS-MPH-hoidon ei kummankaan todettu olevan tilastollisesti toistaan parempi viikon 8 kohdalla. Kuuden viikon pituinen tutkimus, jossa annokset olivat ennalta määrättyjä (SPD489-406), käsitti neljän viikon pituisen jakson, jonka aikana annosta suurennettiin, ja kahden viikon pituisen annosylläpitojakson. Suurimmilla annoksilla SPD489-hoidon (70 mg) havaittiin olevan OROS-MPH-hoitoa (72 mg) parempi sekä ensisijaisen tehoanalyysin (muutos lähtötasolta ADHD-RS-kokonaispisteissä viikon 6 kohdalla) että tärkeimmän toissijaisen tehoanalyysin (CGI-I-pisteet viimeisellä tutkimuskäynnillä) perusteella (ks. taulukko 2).

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

SPD489-405	Ensisijainen päätapahtuma 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
<b>Tärkein toissijainen päätapahtuma, CGI-I-pisteet</b>					
Analysoidut koehenkilöt (n)			89	178	184
Parantuneet (%) [c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Ei-parantuneet (%) [d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdeksamfetamiini vs. OROS-MPH [e]			Ei oleell.	0,6165	Ei oleell.
Vaikuttava hoito vs. lumehoito [e]			Ei oleell.	< 0,0001	< 0,0001
SPD489-406	Ensisijainen päätapahtuma 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
<b>Tärkein toissijainen päätetapahtuma, CGI-I-pisteet</b>				
Analysoidut koehenkilöt (n)		106	210	216
Parantuneet (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Ei-parantuneet (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdeksamfetamiini vs. OROS-MPH [e]		Ei oleell.	0,0188	Ei oleell.
Vaikuttava hoito vs. lumehoito [e]		Ei oleell.	< 0,0001	0,0002

[a] Perustuu toistuville mittauksille tarkoitettuun sekamalliin (MMRM), jossa tekijöinä olivat hoitoryhmä, nominaalinen käynti 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 muuosta”, ”minimaalisesti huonompi”, ”paljon huonompi” ja ”erittäin paljon huonompi”.

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

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

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

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 kestävään satunnaistettuun hoidon lopettamisvaiheeseen. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin joko jatkamaan lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa optimoidulla annoksella tai siirtymään lumelääkkeeseen. Potilaita tarkkailtiin relapsin (hoidon epäonnistumisen) varalta 6 viikon kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin vähintään 50 %:n lisäyksenä (pahenemisena) ADHD-RS-kokonaispisteissä ja vähintään 2 pisteen lisäyksenä CGI-S-pisteissä verrattuna kaksoissokkoutetun satunnaistetun lopettamisvaiheen alussa mitattuun pistearvoon. Hoidon epäonnistuminen oli merkitsevästi harvinaisempaa (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 yleisimmien raportoidut lisdeksamfetamiinidimesilaattihoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset olivat heikentynyt ruokahalu (13,7 % osallistujista), ärtyneisyys (9,6 %), mielialan vaihtelut (4,8 %) sekä yskä (4,8 %). 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa kaikista yleisin hoidon ajan esiintynyt haittavaikutus oli heikentynyt ruokahalu (15,9 %) (ks. kohta 4.8).

### *Aikuispotilaat*

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

Aikuisten tutkimus 1 oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty tutkimus, joka suoritettiin aikuisilla (n = 420). Tässä 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin kiinteää annosta saaneisiin hoitoryhmiin, joissa lopulliset annokset olivat 30, 50 tai 70 mg lisdeksamfetamiinidimesilaattia tai lumelääkettä. Kaikkien lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneiden koehenkilöiden hoito aloitettiin 30 mg:n annoksella, jota käytettiin ensimmäisen hoitoviikon ajan. Jos koehenkilö oli määrätty 50 mg:n tai 70 mg:n



annosryhmään, annosta titrattiin 20 mg:lla viikossa, kunnes määrätty annos saavutettiin. Lumelääkkeeseen verrattuna kaikilla lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksilla havaittiin ADHD-oireiden merkitsevää paranemista tutkijan tekemän aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-mittauksen kokonaispisteissä (ks. taulukko 1). Lisdeksamfetamiinidimesilaattihoito pienensi toimintakyvyn heikkenemisen astetta merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, kun mittarina oli CGI-I-arviointiasteikolla tapahtunut paraneminen.

**Taulukko 3: Muutos lähtötilanteesta päätte tapahtumaan aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-mittauksen kokonaispisteissä päätte tapahtuman ajankohtana<sup>1</sup> (täydellinen analyysisarja)**

		Lumelääke	30 mg	50 mg	70 mg
Kokonaispisteet lähtötilanteessa	N	62	115	117	120
	Keskiarvo (keskihajonta)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Muutos lähtötilanteesta päätetapahtuman ajankohtana	N	62	115	117	120
	Pienin neliösumma, keskiarvo (keskivirhe)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Lumelääkemukautettu ero	Pienin neliösumma, keskiarvo (95 %:n luottamusväli) P-arvo	–	-8,04 (-12,14; -3,95) < 0,0001	-9,16 (-13,25; -5,08) < 0,0001	-10,41 (-14,49; -6,33) < 0,0001

<sup>1</sup> Päätetapahtuman ajankohta on viimeinen satunnaistamisen jälkeinen hoitoviikko, jolta saatiin hyväksyttävä ADHD-RS-IV-kokonaispisteearvo.

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

Aikuisten tutkimus 2 oli 10 viikon pituinen, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa toiminnanohjaukseen liittyvän käyttäytymisen muutoksia, tärkeimpiä elämänlaatuun liittyviä tuloksia ja ADHD-oireita arvioitiin aikuisilla, joilla oli ADHD ja kliinisesti merkitseviä toiminnanohjauksen häiriöitä. Tutkimukseen otettiin 18–55-vuotiaita aikuisia (n = 161), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit, eli heidän kokonaistuloksensa BRIEF-A-arviointiasteikon (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) toiminnanohjausta mittaavan osion (Global Executive Composite, GEC) T-pisteissä oli  $\geq 65$  pistettä koehenkilön itsensä raportoimana ja he olivat saaneet lähtötilanteen käynnillä  $\geq 28$  pistettä aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävässä ADHD-RS-mittauksessa. Viikolla 10 koehenkilöiden raportoimat BRIEF-A GEC -osion T-pisteet olivat lumelääkeryhmässä keskimäärin 68,3 ja SPD489-ryhmässä keskimäärin 57,2, mikä tarkoittaa, että pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli lumelääkeryhmässä -11,1 ja SPD489-ryhmässä -22,3. Vaikutuksen suuruus oli 0,74 SPD489-ryhmän eduksi. Ero pienimmän neliösumman keskiarvon muutoksessa lähtötilanteesta viikolle 10 (-11,2) oli merkitsevästi parempi lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneessa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (p < 0,0001). Tulokset toissijaisissa tehon mittareissa, joita olivat aikuisten AIM-A-moduuli (ADHD Impact Module), aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävä ADHD-RS, CGI-I ja CAARS-O:S-arviointiasteikon (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) ADHD-indeksin T-pisteet, olivat kaikki merkitsevästi parempia lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneessa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisten tutkimus 3 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, vaihtovuoroinen monikeskustutkimus. Tämä lisdeksamfetamiinidimesilaatilla tehty tutkimus suunniteltiin simuloimaan työympäristöä, ja siihen otettiin 142 aikuista. Neljä viikkoa kestäneen avoimen lisdeksamfetamiinidimesilaattiannoksen (30, 50 tai 70 mg/vrk aamuisin) optimointivaiheen jälkeen koehenkilöt satunnaistettiin toiseen kahdesta hoito-ohjelmasta: 1) lisdeksamfetamiinidimesilaattia (optimoitu annos) ja sen jälkeen lumelääkettä, kumpaakin yhden viikon ajan, tai 2) lumelääkettä ja sen jälkeen lisdeksamfetamiinidimesilaattia, kumpaakin yhden viikon ajan. Tehon arvioinnit tehtiin PERMP-mittarilla (Permanent Product Measure of Performance) kunkin viikon lopussa. PERMP on taitotasoon mukautettu matematiikkatesti, jolla mitataan ADHD-potilaiden tarkkaavaisuutta. Lumelääkkeeseen verrattuna lisdeksamfetamiinidimesilaattihoito paransi tarkkaavaisuutta kaikissa

annoksen jälkeisissä aikapisteissä tilastollisesti merkitsevästi, kun mittarina käytettiin PERMP-kokonaispisteiden keskiarvoa yhden arviointipäivän aikana ja myös kussakin aikapisteessä, jossa mittaus suoritettiin. PERMP-arvioinnit tehtiin ennen annoksen ottamista (-0,5 tuntia) ja 2, 4, 8, 10, 12 ja 14 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.

Aikuisten tutkimuksessa 4 selvitettiin tehon pysyvyyttä. Tämä kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, satunnaistettu lääkityksen lopettamistutkimus tehtiin 18–55-vuotiailla aikuisilla (n = 123), jotka täyttivät ADHD:n DSM-IV-kriteerit. Tutkimukseenottovaiheessa koehenkilöiden oli pitänyt saada dokumentoidusti lisdeksamfetamiinidimesilaattihoitoa vähintään 6 kuukauden ajan, ja heillä oli pitänyt todeta hoitovaste, joka määriteltiin CGI-S-pistearvoksi  $\leq 3$  ja aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-mittauksen kokonaispistearvoksi  $< 22$ . Aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-mittauksen kokonaispistearvo on ADHD:n keskeisimpien oireiden mittari. Koehenkilöt, joiden hoitovaste säilyi avoimen hoitovaiheen viikolle 3 (n = 116), saivat siirtyä kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun lääkityksen lopettamisvaiheeseen, ja heille annettiin aloitusannos lisdeksamfetamiinidimesilaattia (n = 56) tai lumelääkettä (n = 60). Tehon pysyvyys lisdeksamfetamiinidimesilaattia saaneilla koehenkilöillä näkyi merkitsevästi pienempänä hoidon epäonnistumisprosenttina ( $< 9\%$ ) verrattuna lumelääkettä saaneisiin koehenkilöihin (75 %) kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lääkityksen lopettamisvaiheessa. Hoidon epäonnistuminen määriteltiin aikuisille suunnattuja kehoitteita sisältävän ADHD-RS-mittauksen kokonaispisteiden suurenemiseksi (pahenemiseksi)  $\geq 50\%$ :lla ja CGI-S-pistearvon suurenemiseksi  $\geq 2$  pisteellä verrattuna tilanteeseen kaksoissokkoutetun, satunnaistetun lääkityksen lopettamisvaiheen alussa.

#### *Väärinkäytön todennäköisyystutkimukset*

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

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

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

## Jakautuminen

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

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

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

## Biotransformaatio

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

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

## Eliminaatio

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

## Erityisryhmät

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

Systeeminen deksamfetamiinialtistus on samaa luokkaa miehillä ja naisilla, joille on annettu sama mg/kg-annos.

Muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty eri etnistä alkuperää olevilla henkilöillä. Ei ole näyttöä siitä, että etnisellä alkuperällä olisi mitään vaikutusta deksamfetamiinin farmakokinetiikkaan.

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

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

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta koskeissa 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*-)amfetamiiniantosten on osoitettu tuottavan pitkäkestoisia neurotoksisia vaikutuksia jyrsijöissä; irreversiibelit hermosäieauriot mukaan lukien. Lisdeksamfetamiinidimesilaatilla suoritetuissa lopullisissa juveniilitoksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla ei kuitenkaan todettu keskushermostoon kohdistuneita haitallisia muutoksia. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

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

Monet jyrsijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että 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

lisdeksamfetamiinimesilaatilla. Hedelmällisyyden arvioinnissa lisdeksamfetamiinimesilaattihoidon päättymisen jälkeen ei kuitenkaan todettu haitallisia vaikutuksia, kun tämä arviointi sisällytettiin nuorilla rotilla suoritettuun toksisuustutkimukseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa.  
Kroskarmelloosinatrium.  
Magnesiumstearaatti.

#### Kapselin kuori:

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

#### *Kapselin kuoren väriaineet:*

20 mg: titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).  
30 mg: titaanidioksidi (E171) ja erytrosiini (E127).  
40 mg: titaanidioksidi (E171), briljanttisininen FCF (E133), musta rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172).  
50 mg: titaanidioksidi (E171) ja briljanttisininen FCF (E133).  
60 mg: titaanidioksidi (E171) ja briljanttisininen FCF (E133).  
70 mg: titaanidioksidi (E171), briljanttisininen FCF (E133) ja erytrosiini (E127).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 ° C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

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

Pakkaus koot: 28 tai 30.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20 mg: 32537  
30 mg: 30382  
40 mg: 32538  
50 mg: 30383  
60 mg: 32539  
70 mg: 30384

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4 kesäkuu 2013 (30, 50, 70 mg) / 25 elokuu 2015 (20, 40, 60 mg)  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 helmikuu 2017 (30, 50, 70 mg) / 3 toukokuu 2020 (20, 40, 60 mg)

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

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

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

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

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

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

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

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

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Elvanse är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADHD) hos barn i åldern 6 år och äldre, när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

Elvanse är också indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för ADHD hos vuxna med befintliga symtom på ADHD under barndomen.

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar (pediatriska patienter) eller specialist på beteendestörningar (vuxna patienter). Diagnos ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten enligt aktuella DSM kriterier eller ICD-riktlinjer. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Hos vuxna krävs närvaro av symtom på ADHD som förekommit redan i barndomen och som kan bekräftas retrospektivt (enligt patientens journal eller, om sådan inte finns, genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Baserat på klinisk bedömning ska patienterna ha ADHD av minst måttlig svårighetsgrad, vilket indikeras av minst måttlig nedsättning av funktionsförmågan inom två eller flera levnadsområden (till exempel social, utbildningsmässig och/eller yrkesmässig funktion) och där funktionsnedsättningen påverkar flera aspekter av patientens liv.

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

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska, beteendemässiga, yrkesmässiga och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera patienten med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes på svårighet att upprätthålla uppmärksamhet, koncentrationssvårigheter, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, smärre neurologiska symtom och ett avvikande EEG. Inlärningsförmågan kan vara nedsatt, men är det nödvändigtvis inte (pediatriska patienter).

Tillgång till lämplig undervisningsform är väsentlig (för pediatriska patienter), och psykosocial intervention är i allmänhet nödvändig. Användning av Elvanse ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

#### Undersökningar före behandling

Före förskrivning ska en bedömning genomföras av patientens utgångsvärde avseende kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidigt annan mediciner, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjeanamnes av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av vikt före behandling. För pediatriska patienter ska längd och vikt journalföras på ett tillväxtdiagram (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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



## Kontinuerlig uppföljning

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

- Blodtryck och puls ska journalföras vid varje dosjustering och minst var sjätte månad. För pediatriska patienter ska detta journalföras i ett percentildiagram.
- För pediatriska patienter: längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Vikten hos vuxna ska journalföras regelbundet.
- Utveckling av *nya* 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 Elvanse.

## Dosering

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

Startdosen är 30 mg som tas en gång dagligen på morgonen. När en lägre initial dos enligt läkarens bedömning är lämplig, 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. Elvanse 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 oacceptabla biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avslutas.

## Administreringssätt

Elvanse kan tas med eller utan mat.

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

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

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

## Långtidsbehandling

Farmakologisk behandling av ADHD kan behövas under längre perioder. Läkare som väljer att använda Elvanse 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 eller vid ledighet från arbete.

## Äldre

Data gällande behandling av äldre är begränsade och därför krävs en noggrann utvärdering före behandlingsstart samt fortgående monitorering av blodtryck och kardiovaskulär status under behandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Clearance av dexamfetamin är minskad hos äldre och därför kan dosjustering krävas (se avsnitt 5.2).

### Patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av minskad clearance hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> 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.

### Barn under 6 år

Elvanse ska inte användas av 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.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Hypertyroidism eller tyreotoxikos.

Agitationstillstånd.

Symtomatisk kardiovaskulär sjukdom.

Avancerad arterioskleros.

Måttlig till svår hypertoni.

Glaukom.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Missbruk och beroende

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

Missbruk av amfetaminer kan leda till toleransutveckling och psykiskt beroende med varierande grad av avvikande beteende. Symtom på amfetaminmissbruk kan omfatta dermatoser, insomni, irritabilitet, hyperaktivitet, emotionell labilitet och psykos. Utsättningsymtom som trötthet och depression har rapporterats.

Vårdgivare och/eller patienter ska informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel för att förhindra avvikande användning (t.ex. via vänner och släktingar).

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

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

### *Hypertoni och andra kardiovaskulära tillstånd*

Stimulantia orsakar en lindrig ökning av genomsnittligt blodtryck (cirka 2–4 mmHg) och av genomsnittlig hjärtfrekvens (cirka 3–6 slag per minut), och större individuella öknings 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 iakttas 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 arytmi.

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 symptomatisk kardiovaskulär sjukdom och även till patienter med måttlig till svår hypertoni (se avsnitt 4.3). Då förekomsten av hypertoni ökar med stigande ålder, krävs fortgående uppföljning av blodtryck och kardiovaskulärt status under behandlingen (se avsnitt 4.2).

### *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 arytmi) och läkarundersökning göras för att bedöma förekomst av hjärtsjukdom. Ytterligare kardiell utredning ska göras om fynden tyder på sådan sjukdom (t.ex. elektrokardiogram eller ultraljudsundersökning). Patienter som utvecklar symptom som ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkopé eller andra symptom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med stimulantia ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning.

## Psykiska biverkningar

### *Redan existerande psykos*

Stimulantia kan förvärra symptom på beteende- och tankestörningar hos patienter med redan

existerande psykiska störningar.

### *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 stimulantia bör patienter med samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjeanamnes avseende förekomst av självmord, bipolär sjukdom eller depression.

### *Uppkomst av nya psykotiska eller maniska symtom*

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

### *Aggression*

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

### *Tics*

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

### Långsiktig effekt på tillväxt (längd och vikt)

#### *Hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år*

Stimulantia har förknippats med långsammare viktökning och längdtillväxt. 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.

#### *Hos vuxna*

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

### Krampanfall

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

## Synstörning

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

## Förskrivning och utlämning

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

## Användning tillsammans med andra sympatomimetiska läkemedel

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

## Hjälpämne(e) med känd effekt:

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Enzymhämmning *in vitro*

Lisdexamfetamindimesylat var inte en hämmare *in vitro* av de viktigaste humana CYP450-isoformerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4) i suspensioner av humana levermikrosomer, och inte heller var det en introducerare *in vitro* av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i odlade färskas humana hepatocyter. Lisdexamfetamindimesylat var inte ett substrat *in vitro* för P-gp i MDCKII-celler och inte heller en hämmare *in vitro* av P-gp i Caco-2-celler. Därför är det troligen inte involverat i kliniska interaktioner med läkemedel som transporteras av P-gp-pumpen. En human *in vivo*-studie av lisdexamfetamindimesylat resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

### Medel vars nivåer i blodet kan påverkas av lisdexamfetamindimesylat

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

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

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

Ascorbinsyra och andra medel och tillstånd (tiaziddiuretika, kost som är rik på animaliskt protein, diabetes och respiratorisk acidosis) som gör urinen surare, ökar urinutsöndringen och förkortar

halveringstiden för amfetamin. Natriumbikarbonat och andra medel och tillstånd (kost som är rik på frukt och grönsaker, urinvägsinfektion och kräkningar) som alkaliserar urinen, minskar urinutsöndringen och förlänger halveringstiden för amfetamin.

### Monoaminoxidashämmare

Amfetamin ska inte administreras samtidigt med eller inom 14 dagar efter administrering av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) då det kan öka frisättningen av noradrenalin och andra monoaminer. Detta kan ge svår huvudvärk och andra tecken på hypertensiv kris. Olika toxiska effekter på nervsystemet och malign 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 aptitdämpande and stimulatoriska effekterna av amfetaminer kan hämmas av litiumkarbonat.

### Användning tillsammans med alkohol

Det finns begränsade data avseende möjlig interaktion med alkohol.

### Interaktioner med läkemedels-/laboratorietester

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

exponerats för amfetamin under graviditeten, kan uppleva abstinenssymptom.

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

Läkaren bör diskutera behandling med lisdexamfetamindimesylat med fertila kvinnor . Lisdexamfetamindimesylat bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan.

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ )

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

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

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
	Överkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>	Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Psykiska störningar</b>	*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
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Rastlöshet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Tremor	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Krampanfall	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Dyskinesi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Ögon</b>	Dimsyn	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Mydriasis	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>	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
<b>Blodkärl</b>	Raynauds fenomen	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Näsbildning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Dyspné	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	Muntorrhet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Diaré	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
<b>Lever och gallvägar</b>	*Eosinofil hepatit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	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
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Erektill dysfunktion	Ej relevant	Mindre vanliga	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid</b>	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga



Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
administrerings- stället	Nervositet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Feber	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	*Viktminskning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Insomni*

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

#### *Viktminskning*

I 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 kg, 0,9 kg 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 4 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 (d.v.s. 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 -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 4 veckor var medelviktminskningen från starten till slutet av studien 1,2 kg, 1,9 kg 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 (d.v.s. 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 -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 (d.v.s. behandling i 7 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) 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](http://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, aggression, hallucinationer, paniktillstånd, hyperpyrexia och rabdomyolys. Stimuleringen av det centrala nervsystemet ger ofta upphov till trötthet och depression. Kardiovaskulära effekter innefattar arytmier, hypertoni eller hypotoni och cirkulatorisk kollaps. Gastrointestinala symtom inkluderar illamående, kräkningar, diarré och magkramper. Livshotande förgiftning föregås vanligtvis av konvulsioner och koma.

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

Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av lisdexamfetamindimesylat vid behandling av ADHD har visats i 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 svarskriterierna (en minskning om  $\geq 30\%$  från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score och ett CGI-I-värde på 1 eller 2) signifikant högre ( $p < 0,001$ ) för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo. Endpoint i denna studie definieras i tabell 1. Resultatet var även signifikant högre för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo när de enskilda komponenterna i svarskriterierna 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 lisdexamfetamindimesylat i studien SPD489-325 förbättring (definierad som ”väldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad”) på CGI-I bedömningskala (Clinical Global Impression-Improvement) jämfört med 14,2 % med placebo ( $p < 0,001$ ).

En markant förbättring beträffande barns teoretiska skolprestationer sågs med lisdexamfetamindimesylat, mätt enligt hälsorelaterad livskvalitet med Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain. 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 1: Behandlingsresultat för studie SPD489-325 vid endpoint<sup>1</sup> (komplett analysset)**

	Lisdexamfetamindimesylat	Placebo	Metylfenidathydroklorid
<b>Förändring av ADHD-RS-IV, total poäng</b>			
Minsta kvadrat-medelvärde	-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
<b>Behandlingsvar för ADHD-RS-IV</b>			
Patienter med behandlingssvar <sup>2</sup>	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
<b>Behandlingsvar för CGI-I</b>			
Patienter som visade förbättring <sup>3</sup>	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
<b>Förändring av CHIP-CE: PRF Achievement Domain (området prestation)</b>			
Minsta kvadrat-medelvärde	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

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

<sup>2</sup> Behandlingsvar definieras som procentuell minskning från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score  $\geq$  30 %

<sup>3</sup> 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 (TEAE) 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 minstakvadratförändringarna 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 i medeltal -6,4.

Två dubbelblinda, aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier (OROS-MPH [Concerta]) har utförts med ungdomar i åldrarna 13 till 17 år med ADHD. Båda studierna inkluderade även en referensgrupp som fick placebo. Den 8 veckor långa dosoptimeringsstudien (SPD489-405) hade en dosoptimeringsperiod på 5 veckor och en period med underhållsdos på 3 veckor. Under dosoptimeringsperioden titrerades dosen en gång i veckan baserat på behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE) och klinisk respons på en optimal dos på 30, 50 eller 70 mg/dag (för försökspersoner i SPD489) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (för försökspersoner i OROS-MPH). Dosen bibehölls under en 3-veckorsperiod med undershållsdos. Genomsnittliga doser vid studiens slut var 57,9 mg och 55,8 mg i SPD489 respektive OROS-MPH. I denna studie var varken SPD489 eller OROS-MPH statistiskt överlägset det andra läkemedlet vid vecka 8.

Den 6 veckor långa studien med fast dos (SPD489-406) hade en forcerad dositeringsperiod på 4 veckor och en period med undershållsdos på 2 veckor. Vid de högsta doserna i SPD489 (70 mg) och OROS-MPH (72 mg) visades behandling med SPD489 vara överlägsen OROS-MPH mätt utifrån både primär effektanalys (förändring från baslinjen vid vecka 6 på skalan ADHD-RS Total score [totalpoäng]) och huvudsaklig sekundär effektanalys (på CGI-I-skalan vid det sista studiebesöket) (se tabell 2).

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

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

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

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

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

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

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

Trehundrafjorton (314) patienter rekryterades i en öppen säkerhetsstudie under 2 år som genomfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med ADHD. 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  $\geq 2$  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 vuxna som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV-TR har påvisats i fyra kontrollerade prövningar i vilka 846 patienter rekryterades.

Vuxenstudie 1 var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad parallellgruppsstudie som genomfördes på vuxna (n=420). I denna 4-veckorsstudie randomiserades patienterna till behandlingsgrupper med fast dosering och fick slutliga doser på 30, 50 eller 70 mg av lisdexamfetamindimesylat eller placebo. Alla försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat initierades med 30 mg den första behandlingsveckan. Försökspersoner som tilldelades dosgrupperna med 50 och 70 mg titrerades med 20 mg per vecka tills de uppnådde sin tilldelade dos. Signifikanta förbättringar av symtomen på ADHD, baserat på provarens skattningar på skattningsskalan ADHD-RS för vuxna, totalpoäng (ADHD Rating Scale with adult prompts total score), observerades vid studiens slut för alla doser av lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo (se tabell 1). Behandling med lisdexamfetamindimesylat minskade signifikant graden av funktionsnedsättning mätt med förbättring på skattningsskalan CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) jämfört med placebo.

**Tabell 3: Förändring från starten till slutet av studien av ADHD-RS med signaler från vuxna, totalpoäng vid slutet av studien<sup>1</sup> (komplett analysset)**

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

<sup>1</sup> Slutet av studien är sista behandlingsveckan efter randomisering för vilken en giltig totalpoäng för ADHD-RS-IV erhålls. Observera: Dunnetts test användes för konstruktion av konfidensintervall och p-värden; p-värdena är justerade p-värden och ska jämföras med ett kritiskt alfa-värde på 0,05. LS = minsta kvadrat; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

Vuxenstudie 2 var en dubbelblind, placebokontrollerad 10-veckorsstudie som genomfördes för att utvärdera förändring av exekutiv funktion, viktiga livskvalitetsresultat och ADHD-symtom hos vuxna med ADHD och kliniskt signifikant försämring av exekutiv funktion. Studien rekryterade vuxna i åldern 18 till 55 år (n=161) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD och som bedömdes med en totalpoäng på  $\geq 65$  med BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite) T-poäng enligt försökspersonsrapport och  $\geq 28$  poäng enligt ADHD-RS för vuxna vid studiestart. Vid vecka 10 var den genomsnittliga försökspersonsrapporterade BRIEF-A GEC T-poängen 68,3 för placebogruppen och 57,2 för SPD489-gruppen, vilket representerade förändringar i LS-medelvärde från utgångsvärdet på -11,1 respektive -22,3. Effektstorleken var 0,74 till fördel för SPD489-gruppen. Skillnaden i förändring av LS-medelvärde från utgångsvärdet till vecka 10 (-11,2) var signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ). Sekundära effektmått med AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS för vuxna, CGI-I och ADHD Index T-poäng med CAARS-O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alla signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo.

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

Studie 4 undersökte upprätthållande av effekt. Denna studie var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes på vuxna i åldern 18 till 55 år (n=123) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD. Vid inträdet i studien måste försökspersonerna ha fått dokumenterad behandling med lisdexamfetamindimesylat i minst 6 månader och måste visa behandlingssvar definierat som CGI-S  $\leq 3$  och totalpoäng på  $< 22$  med ADHD-RS för vuxna. Totalpoäng med ADHD-RS för vuxna är ett mått på kärnsymtomen vid ADHD. Försökspersoner som upprätthöll behandlingssvar vid vecka 3 i den öppna behandlingsfasen (n=116) var kvalificerade till att börja i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen och fick sin inträdesdos av lisdexamfetamindimesylat (n=56) eller placebo (n=60). Upprätthållande av effekt hos försökspersoner som behandlades med lisdexamfetamindimesylat visades genom signifikant lägre andel behandlingssvikt ( $< 9\%$ ) jämfört med försökspersoner som fick placebo (75%) i den dubbelblinda,

randomiserade utsättningsfasen. Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) med  $\geq 50\%$  av ADHD-RS för vuxna, totalpoäng och en ökning med  $\geq 2$  poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen påbörjades.

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

### Distribution

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

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

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

### Biotransformation

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



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

### Eliminering

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

### Särskilda populationer

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

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

Inga formella farmakokinetiska studier avseende personer av olika etniskt ursprung har utförts. Det finns inga belägg för påverkan av etniskt ursprung på farmakokinetiken för dexamfetamin.

I en farmakokinetisk studie med 40 försökspersoner (åtta försökspersoner vardera i fem grupper där njurfunktionen undersöktes: normal, lindrigt nedsatt, måttligt nedsatt, kraftigt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet) minskade clearance av dexamfetamin från 0,7 l/h/kg hos försökspersoner med normal njurfunktion till 0,4 l/h/kg hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 30 ml/min).

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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 överdrivet farmakologiskt svar.

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

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

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

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

Ett antal studier på gnagare tyder på att prenatal eller tidig postnatal exponering för amfetamin (*d*- eller *d,l*-) vid doser jämförbara med dem som används kliniskt kan leda till långsiktiga neurokemiska och beteendemässiga förändringar. Rapporterade 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

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje

Gelatin  
Svart bläck (shellack och svart järnoxid E172).

#### *Färgämnen i kapselhöljet:*

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

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar: 28 eller 30.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 32537

30 mg: 30382

40 mg: 32538

50 mg: 30383

60 mg: 32539

70 mg: 30384

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 4 juni 2013 (30, 50, 70 mg) / 25 augusti 2015 (20, 40, 60 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 23 februari 2017 (30, 50, 70 mg) / 3 maj 2020 (20, 40, 60 mg)

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.12.2023