ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elvanse Erwachsene 20 mg Hartkapseln
Elvanse Erwachsene 30 mg Hartkapseln
Elvanse Erwachsene 40 mg Hartkapseln
Elvanse Erwachsene 50 mg Hartkapseln
Elvanse Erwachsene 60 mg Hartkapseln
Elvanse Erwachsene 70 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 20 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 5,9 mg Dexamfetamin.

30 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 30 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 8,9 mg Dexamfetamin.

40 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 40 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 11,9 mg Dexamfetamin.

50 mg Hartkapseln*:* Jede Hartkapsel enthält 50 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 14,8 mg Dexamfetamin.

60 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 60 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 17,8 mg Dexamfetamin.

70 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 70 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 20,8 mg Dexamfetamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Elvanse Erwachsene 20 mg Hartkapseln*:* elfenbeinfarbenes, opakes Kapselunterteil und elfenbeinfarbenes, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „20 mg“ mit schwarzer Drucktinte.
Elvanse Erwachsene 30 mg Hartkapseln*:* Weißes, opakes Kapselunterteil und pinkfarbenes, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „30 mg“ mit schwarzer Drucktinte.
Elvanse Erwachsene 40 mg Hartkapseln*:* Weißes, opakes Kapselunterteil und blau/grünes, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „40 mg“ mit schwarzer Drucktinte.
Elvanse Erwachsene 50 mg Hartkapseln: Weißes, opakes Kapselunterteil und blaues, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „50 mg“ mit schwarzer Drucktinte.
Elvanse Erwachsene 60 mg Hartkapseln*:* hellblaues, opakes Kapselunterteil und hellblaues, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „60 mg“ mit schwarzer Drucktinte.
Elvanse Erwachsene 70 mg Hartkapseln: Blaues, opakes Kapselunterteil und pinkfarbenes, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „70 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

Jede Hartkapsel ist ca. 16 mm lang und hat einen Durchmesser von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elvanse Erwachsene ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Erwachsenen mit bereits in der Kindheit bestehenden ADHS-Symptomen indiziert.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen durchgeführt werden. Die Diagnose hat auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten entsprechend den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Leitlinien zu basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

Bei Erwachsenen müssen die Symptome einer ADHS bereits seit der Kindheit vorliegen und dies soll rückblickend bestätigt werden (anhand von Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine verfügbar sind, durch geeignete strukturierte Instrumente oder Befragungen). Entsprechend der klinischen Beurteilung soll eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (wie zum Beispiel in der sozialen, akademischen und/oder beruflichen Leistungsfähigkeit) und die mehrere Aspekte des Lebens der betroffenen Person beeinflusst.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert die Berücksichtigung medizinischer und spezieller psychologischer, pädagogischer Quellen sowie des sozialen Umfeldes.

Elvanse Erwachsene ist nicht bei allen erwachsenen Patienten mit ADHS indiziert und bei der Entscheidung, dieses Arzneimittel einzusetzen, muss das Profil des Patienten berücksichtigt und eine umfassende Bewertung der Schwere und Chronizität der Symptome des Patienten, des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung und des klinischen Ansprechens auf frühere medikamentöse Therapien zur Behandlung von ADHS durchgeführt werden.

Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische und soziale sowie gegebenenfalls auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung des erwachsenen Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das durch folgende chronische Symptome in der Anamnese charakterisiert sein kann: kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, emotionale Labilität, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, geringfügige neurologische Anzeichen und auffälliges EEG.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines geeigneten Spezialisten für Verhaltensstörungen begonnen werden.

<u>Untersuchungen vor Behandlungsbeginn</u>

Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz in der Ausgangslage zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese hat Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerwartete Todesfälle sowie eine exakte Erfassung des Körpergewichts vor der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) zu umfassen.

Wie bei anderen Stimulanzien ist das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Elvanse Erwachsene vor der Verordnung zu bedenken (siehe Abschnitt 4.4).

Laufende Überwachung

Der psychiatrische und kardiovaskuläre Status sind kontinuierlich zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Blutdruck und Puls sollen bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs Monate dokumentiert werden.
- Bei Erwachsenen sollte das Körpergewicht regelmäßig dokumentiert werden.
- Die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen ist bei jeder Dosisanpassung und dann mindestens alle sechs Monate und bei jedem Kontrolltermin zu erfassen.

Die Patienten sind hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von Elvanse Erwachsene zu überwachen.

Dosierung

Die Dosierung ist nach den therapeutischen Erfordernissen und dem Ansprechen des Patienten individuell einzustellen. Zu Beginn der Behandlung mit Elvanse Erwachsene ist eine sorgfältige Dosistitration erforderlich.

Die Initialdosis beträgt 30 mg einmal täglich morgens. Wenn nach Einschätzung des Arztes eine niedrigere Anfangsdosis angemessen ist, können die Patienten die Behandlung mit 20 mg einmal täglich morgens beginnen. Die Dosis darf in ungefähr wöchentlichen Abständen in Schritten von jeweils 10 oder 20 mg erhöht werden. Elvanse Erwachsene ist in der niedrigsten wirksamen Dosierung einzunehmen.

Die höchste empfohlene Dosis beträgt 70 mg/Tag; höhere Dosen wurden nicht untersucht.

Die Behandlung muss beendet werden, wenn sich die Symptome nach einer geeigneten Dosisanpassung über einen Zeitraum von einem Monat nicht bessern. Beim Auftreten einer paradoxen Verschlimmerung der Symptome oder anderer unzumutbarer unerwünschter Ereignisse muss die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Ältere Patienten

Die Datenlage bei älteren Patienten ist begrenzt; daher ist eine gründliche Untersuchung vor der Behandlung und eine laufende Überwachung des Blutdrucks und des kardiovaskulären Status erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die Dexamfetamin-Clearance ist bei älteren Patienten vermindert, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl < 30 ml/min) verminderten Clearance ist bei diesen Patienten eine Höchstdosis von 50 mg/Tag nicht zu überschreiten. Bei dialysepflichtigen Patienten ist eine weitere Dosisreduktion zu erwägen. Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Elvanse Erwachsene wird nicht bei Kindern angewendet. Für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren stehen möglicherweise andere Arzneimittel, die Lisdexamfetamin enthalten, zur Verfügung. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Lisdexamfetamindimesilat ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht anzuwenden. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Elvanse Erwachsene kann mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Elvanse Erwachsene kann im Ganzen eingenommen werden; alternativ kann die Hartkapsel auch geöffnet und der gesamte Inhalt auf eine weiche Speise wie Joghurt oder in ein Glas Wasser oder Orangensaft geleert und damit vermischt werden. Wenn sich im Kapselinhalt Pulverklumpen befinden, können diese in der weichen Speise bzw. Flüssigkeit mit einem Löffel zerstoßen werden. Der Inhalt ist so lange zu rühren, bis er vollständig gelöst ist. Der Patient hat die gesamte Menge der weichen Speise bzw. Flüssigkeit mit dem eingerührten Kapselinhalt sofort zu verzehren bzw. zu trinken; es ist davon nichts für später aufzuheben. Der Wirkstoff geht nach der Dispergierung vollständig in Lösung, nach dem Verzehr bzw. Trinken kann ein Film mit den unwirksamen Bestandteilen im Behälter bzw. Glas zurückbleiben.

Der Patient soll nicht weniger als eine Hartkapsel pro Tag einnehmen, und der Inhalt einer einzelnen Hartkapsel soll nicht geteilt werden.

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, kann die Anwendung von Elvanse Erwachsene am nächsten Tag wieder aufgenommen werden. Die Einnahme am Nachmittag ist wegen möglicher Schlafstörungen zu vermeiden.

Langzeitanwendung

Die medikamentöse Behandlung von ADHS kann über längere Zeit erforderlich sein. Der Arzt, der sich entschließt, Elvanse Erwachsene über längere Zeit (mehr als 12 Monate) anzuwenden, muss mindestens einmal jährlich den Nutzen von Elvanse Erwachsene neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, vorzugsweise während der Schulferien oder arbeitsfreien Zeit, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen sympathomimetische Amine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Behandlung mit MAO-Hemmern (da es zu einer hypertensiven Krise kommen kann; siehe Abschnitt 4.5).
Hyperthyreose oder Thyreotoxikose.
Erregungszustände.
Symptomatische Herz-Kreislauf-Erkrankung.
Fortgeschrittene Arteriosklerose.
Mittelschwere bis schwere Hypertonie.
Glaukom.
Phäochromozytom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Missbrauch und Abhängigkeit

Stimulanzien einschließlich Lisdexamfetamindimesilat haben ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung für nicht-therapeutische Zwecke, welches von den Ärzten bei der Verordnung dieses Arzneimittels zu bedenken ist. Das Risiko für Fehlgebrauch kann bei Erwachsenen (insbesondere jungen Erwachsenen) größer sein als bei Kindern und Jugendlichen. Patienten mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte dürfen Stimulanzien nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Der Missbrauch von Amfetaminen kann zu Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit unterschiedlichen Graden von abnormalem Verhalten führen. Symptome von Amfetamin-Missbrauch sind z. B. Dermatosen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität, emotionale Labilität und Psychose. Entzugssymptome wie Müdigkeit und Depression wurden berichtet.

Zur Verhinderung von Zweckentfremdung (z. B. durch Freunde und Verwandte) sollten Betreuungspersonen und/oder Patienten zur ordnungsgemäßen Aufbewahrung und Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel angewiesen werden.

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Plötzlicher Tod bei Patienten mit vorbestehenden strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzerkrankungen

Kinder und Jugendliche: Bei Kindern und Jugendlichen, darunter solchen mit strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzerkrankungen, wurde unter der Anwendung von ZNS-Stimulanzien über plötzliche Todesfälle berichtet. Obwohl manche schwerwiegenden Herzerkrankungen alleine schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, sind Stimulanzien generell nicht anzuwenden bei Kindern oder Jugendlichen mit bekannten schwerwiegenden strukturellen Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Herzerkrankungen, die sie einer erhöhten Gefährdung für die sympathomimetischen Wirkungen eines stimulierenden Arzneimittels aussetzen könnten.

Erwachsene: Über plötzliche Todesfälle, Schlaganfall und Myokardinfarkt wurde bei Erwachsenen berichtet, die Stimulanzien in den üblichen Dosen bei ADHS einnahmen. Obwohl die Rolle von Stimulanzien in diesen Fällen bei Erwachsenen nicht bekannt ist, bestehen schwerwiegende strukturelle Herzanomalien, Kardiomyopathien, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit oder andere schwerwiegende Herzerkrankungen bei Erwachsenen mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Kindern. Erwachsene mit solchen Anomalien sind ebenfalls generell nicht mit Stimulanzien zu behandeln.

Hypertonie und andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Stimulanzien rufen einen geringfügigen Anstieg des durchschnittlichen Blutdrucks (um etwa 2 – 4 mmHg) und der durchschnittlichen Herzfrequenz (um etwa 3 – 6 Schläge/min) hervor, und im Einzelfall kann es auch zu stärkeren Anstiegen kommen. Während infolge der mittleren Veränderungen alleine nicht mit kurzfristigen Folgen zu rechnen ist, sind alle Patienten auf größere Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks zu überwachen. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten, deren Grunderkrankungen durch Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege negativ beeinflusst werden könnten, z. B. bei denjenigen mit vorbestehender Hypertonie, Herzinsuffizienz, kürzlich durchgemachtem Myokardinfarkt oder Kammerarrhythmie.

Die Anwendung von Lisdexamfetamin verlängert bei einigen Patienten das QTc-Intervall. Es ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls, bei Patienten, die mit

Arzneimitteln behandelt werden, welche das QTc-Intervall beeinflussen, und bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung oder Elektrolytstörung.

Die Anwendung von Lisdexamfetamindimesilat ist kontraindiziert bei Patienten mit symptomatischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und auch bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3). Da die Prävalenz von Bluthochdruck mit zunehmendem Alter steigt, ist eine kontinuierliche Überwachung des Blutdrucks und des kardiovaskulären Status während der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiomyopathie

Bei chronischer Amfetamin-Anwendung wurde über Kardiomyopathie berichtet. Darüber wurde auch unter Lisdexamfetamindimesilat berichtet.

Beurteilung des Herz-Kreislauf-Status bei Patienten, die mit Stimulanzien behandelt werden

Bei allen Patienten, für die eine Behandlung mit Stimulanzien in Betracht kommt, ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Tod oder Kammerarrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchzuführen, und weiterführende Herzuntersuchungen müssen erfolgen, wenn die Befunde auf eine solche Erkrankung hinweisen (z. B. Elektrokardiogramm oder Echokardiographie). Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Brustschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sind umgehend kardial zu untersuchen.

<u>Psychiatrische unerwünschte Ereignisse</u>

Vorbestehende Psychose

Bei Patienten mit vorbestehenden psychotischen Störungen kann die Anwendung von Stimulanzien die Symptome von Verhaltens- und Denkstörungen verschlimmern.

Bipolare Störungen

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von Stimulanzien zur Behandlung von ADHS bei Patienten mit bipolaren Begleiterkrankungen geboten, da bei solchen Patienten Bedenken wegen einer möglichen Auslösung eines gemischten/manischen Schubs bestehen. Vor Behandlungsbeginn mit einem Stimulans sind Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend zu untersuchen, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für eine bipolare Störung besteht. Solche Untersuchungen sollen eine detaillierte psychiatrische Anamnese einschließlich der Familienanamnese hinsichtlich Suizidalität, bipolarer Störungen und Depressionen umfassen.

Auftreten neuer psychotischer oder manischer Symptome

Unter der Behandlung neu auftretende psychotische oder manische Symptome, z. B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Manie bei Kindern und Jugendlichen ohne anamnestisch bekannte psychotische Erkrankung oder Manie, können durch Stimulanzien in üblichen Dosierungen hervorgerufen werden. Wenn solche Symptome auftreten, ist an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit dem Stimulans zu denken und ein Abbruch der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Aggression

Aggressives oder feindseliges Verhalten wird bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS häufig beobachtet. Auch in klinischen Studien und im Rahmen der Postmarketing-Erfahrungen mit bestimmten für die ADHS-Behandlung angezeigten Arzneimitteln einschließlich Lisdexamfetamindimesilat wurde darüber berichtet. Stimulanzien können aggressives oder

feindseliges Verhalten hervorrufen. Die Patienten sind zu Beginn der ADHS-Behandlung auf ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten hin zu überwachen.

Tics

Unter Stimulanzien wurde über eine Verschlimmerung von motorischen und verbalen Tics und des Tourette-Syndroms berichtet. Daher sind die Patienten vor der Anwendung von Stimulanzien klinisch auf Tics und das Tourette-Syndrom zu untersuchen.

Langfristige Wirkung auf das Körpergewicht

Stimulanzien wurden mit Gewichtsverlust in Verbindung gebracht. Das Körpergewicht ist unter der Behandlung mit Stimulanzien zu überwachen, und Patienten, die Gewicht verlieren, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen.

Krampfanfälle

Klinisch spricht einiges dafür, dass Stimulanzien bei Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen, bei Patienten mit bekannten EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und sehr selten auch bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Krampfanfälle und ohne EEG-Hinweise auf Krampfanfälle in der Vorgeschichte die Krampfschwelle herabsetzen können. Bei neu auftretenden oder sich verschlimmernden Anfällen, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Sehstörungen

Unter der Behandlung mit Stimulanzien wurde über Akkommodationsstörungen und verschwommenes Sehen berichtet.

Verordnung und Abgabe

Zur Minimierung des Risikos einer möglichen Überdosierung durch den Patienten ist die geringste sinnvoll mögliche Menge von Lisdexamfetamindimesilat zu verordnen bzw. abzugeben.

Anwendung zusammen mit anderen Sympathomimetika

Lisdexamfetamindimesilat ist bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht anzuwenden siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzymhemmung *in vitro*

Lisdexamfetamindimesilat war *in vitro* kein Inhibitor der wichtigen humanen CYP450-Isoformen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) in Suspensionen von humanen Lebermikrosomen und auch kein *In-vitro*-Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4/5 in gezüchteten frischen humanen Hepatozyten. Lisdexamfetamindimesilat war *in vitro* kein Substrat für P-gp in MDCKII-Zellen noch ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp in Caco-2-Zellen und ist daher wahrscheinlich nicht an klinischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beteiligt, die mittels P-gp-Pumpe transportiert werden. Eine *In-vivo*-Studie am Menschen mit Lisdexamfetamindimesilat führte zu keiner klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die von CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 oder CYP3A verstoffwechselt werden.

Substanzen, deren Blutspiegel von Lisdexamfetamindimesilat beeinflusst werden können

Verzögert freigesetztes Guanfacin: In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie bewirkte die Anwendung von verzögert freigesetztem Guanfacin in Kombination mit Lisdexamfetamindimesilat einen 19%igen Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Guanfacin, während die Exposition (Fläche unter der Kurve; AUC) um 7 % zunahm. Bei diesen geringfügigen Veränderungen ist nicht davon auszugehen, dass sie klinisch bedeutsam sind. In dieser Studie wurde nach gleichzeitiger Anwendung von verzögert freigesetztem Guanfacin und Lisdexamfetamindimesilat kein Einfluss auf die Dexamfetamin-Exposition beobachtet.

Verzögert freigesetztes Venlafaxin: In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie bewirkte die Anwendung von 225 mg verzögert freigesetztem Venlafaxin, einem CYP2D6-Substrat, in Kombination mit 70 mg Lisdexamfetamindimesilat eine 9%ige Abnahme der C_{max} und eine 17%ige Abnahme der AUC des primären aktiven Metaboliten o-Desmethylvenlafaxin und einen 10%igen Anstieg der C_{max} und eine 13%ige Zunahme der AUC von Venlafaxin. Dexamfetamin ist möglicherweise ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. Lisdexamfetamin hat keinen Einfluss auf die AUC und C_{max} von Venlafaxin und o-Desmethylvenlafaxin zusammen. Bei diesen geringfügigen Veränderungen ist nicht davon auszugehen, dass sie klinisch bedeutsam sind. In dieser Studie wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Venlafaxin retard und Lisdexamfetamindimesilat kein Einfluss auf die Dexamfetamin-Exposition beobachtet.

Substanzen und Zustände, welche den pH-Wert des Urins ändern, und die Ausscheidung von Amfetamin im Urin und dessen Halbwertszeit beeinflussen

Ascorbinsäure und andere Substanzen sowie Zustände (Thiaziddiuretika, eine Ernährung mit einem hohen Anteil an tierischem Eiweiß, ferner Diabetes und respiratorische Azidose), die eine Ansäuerung des Urins bewirken, steigern die Ausscheidung von Amfetamin im Urin und verkürzen dessen Halbwertszeit. Natriumhydrogencarbonat und andere Substanzen sowie Zustände (eine Ernährung mit einem hohen Anteil an Obst und Gemüse, ferner Harnwegsinfektionen und Erbrechen), die eine Alkalisierung des Urins bewirken, vermindern die Ausscheidung von Amfetamin im Urin und verlängern dessen Halbwertszeit.

Monoaminoxidasehemmer

Amfetamine dürfen während oder innerhalb von 14 Tagen nach der Gabe von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) nicht angewendet werden, da es sonst zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin und anderen Monoaminen kommen kann. Dies kann starke Kopfschmerzen und weitere Anzeichen einer hypertensiven Krise hervorrufen. Es kann zu verschiedenen toxischen neurologischen Wirkungen und maligner Hyperpyrexie kommen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.3).

Serotonerge Arzneimittel

Selten ist es im Zusammenhang mit der Anwendung von Amfetaminen wie Lisdexamfetamindimesilat bei gemeinsamer Gabe mit serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, SNRIs) zu einem Serotonin-Syndrom gekommen. Über ein Serotonin-Syndrom wurde auch im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Amfetaminen, u. a. auch Lisdexamfetamindimesilat, berichtet (siehe Abschnitt 4.9).

Substanzen, deren Wirkungen durch Amfetamine abgeschwächt werden können

Antihypertensiva: Amfetamine können die Wirksamkeit von Guanethidin oder anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln abschwächen.

Substanzen, deren Wirkungen durch Amfetamine verstärkt werden können

Amfetamine verstärken die analgetische Wirkung von Narkoanalgetika.

Substanzen, welche die Wirkungen von Amfetaminen abschwächen können

Chlorpromazin: Chlorpromazin blockiert Dopamin- und Noradrenalin-Rezeptoren und hemmt dadurch die zentral stimulierenden Wirkungen von Amfetaminen.

Haloperidol: Haloperidol blockiert Dopamin-Rezeptoren und hemmt dadurch die zentral stimulierenden Wirkungen von Amfetaminen.

Lithiumcarbonat: Die anorektischen und stimulierenden Wirkungen von Amfetaminen können durch Lithiumcarbonat gehemmt werden.

Anwendung zusammen mit Alkohol

Zu möglichen Wechselwirkungen mit Alkohol liegen begrenzte Daten vor.

Wechselwirkungen zwischen dem Arzneimittel und Laborwerten

Amfetamine können einen signifikanten Anstieg der Plasma-Kortikosteroidspiegel bewirken. Dieser Anstieg ist abends am größten. Amfetamin kann Steroidbestimmungen im Urin stören.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamfetamin, der aktive Metabolit von Lisdexamfetamin, ist plazentagängig. Daten einer Kohortenstudie von insgesamt ca. 5 570 Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Amfetamin im ersten Trimester weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen hin. Daten einer anderen Kohortenstudie von ungefähr 3 100 Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Amfetamin in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft weisen auf ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie und Frühgeburt hin. Neugeborene, die während der Schwangerschaft Amfetamin ausgesetzt waren, können Entzugserscheinungen entwickeln.

Lisdexamfetamindimesilat hatte in tierexperimentellen Reproduktionsstudien bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen keinen Einfluss auf die embryofetale Entwicklung oder das embryofetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3). Die Gabe von Lisdexamfetamindimesilat an juvenile Ratten ging bei klinisch relevanten Expositionen mit Wachstumsreduzierungen einher.

Der Arzt soll mit gebärfähigen Patientinnen über die Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat in Zusammenhang mit einer möglichen Schwangerschaft oder mit dem Stillen sprechen. Lisdexamfetamindimesilat darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Amfetamine werden in die Muttermilch ausgeschieden. Lisdexamfetamindimesilat ist während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Fertilität

Der Einfluss von Lisdexamfetamindimesilat auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung wurde nicht in tierexperimentellen Reproduktionsstudien untersucht. Amfetamin hat in einer Studie an Ratten keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Lisdexamfetamindimesilat auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lisdexamfetamindimesilat kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten und verschwommenes Sehen verursachen. Diese können einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind vor diesen möglichen Effekten zu warnen und sollen beim Auftreten dieser Effekte potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat beobachteten Nebenwirkungen spiegeln vorwiegend die Nebenwirkungen wider, die häufig mit der Anwendung von Stimulanzien verbunden sind. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, gehören verminderter Appetit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen auf der Grundlage von klinischen Studien und Spontanmeldungen dargestellt.

Die nachfolgend verwendeten Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Ein Sternchen (*) gibt an, dass zur jeweiligen Nebenwirkung unterhalb der Tabelle zusätzliche Informationen angegeben sind.

Systemorgan-klasse	Nebenwirkung	Kinder (6 bis 12 Jahre)	Jugendliche (13 bis 17 Jahre)	Erwachsene
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Über-empfindlichkeit	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	*Schlafstörungen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Agitiertheit	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Angst	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Logorrhoe	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Libido vermindert	Nicht zutreffend	Nicht angegeben	Häufig
	Depression	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Tic	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Affektlabilität	Häufig	Gelegentlich	Häufig
	Dysphorie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Euphorie	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Zähneknirschen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Zwangsstörung (einschließlich Trichotillomanie und Dermatillomanie)	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Psychotische Episoden	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Manie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Halluzinationen	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Aggression	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Tourette-Syndrom verschlimmert	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig	Häufig	Häufig
	Unruhe	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Tremor	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Somnolenz	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Krampfanfall	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Dyskinesie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Augen-erkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Mydriasis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herz-erkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig	Häufig
	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Kardiomyopathie	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt
	QTc-Intervall-Verlängerung	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gefäß-erkrankungen	Raynaud-Syndrom	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Epistaxis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

Systemorgan-klasse	Nebenwirkung	Kinder (6 bis 12 Jahre)	Jugendliche (13 bis 17 Jahre)	Erwachsene
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Mundtrockenheit	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Durchfall	Häufig	Häufig	Häufig
	Obstipation	Häufig	Gelegentlich	Häufig
	Oberbauch-schmerzen	Sehr häufig	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Leber- und Gallen-erkrankungen	*Eosinophile Hepatitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes	Hyperhidrose	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hautausschlag	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	*Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	*Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Nicht zutreffend	Gelegentlich	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schmerzen in der Brust	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Reizbarkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Müdigkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Zerfahrenheit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Fieber	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen	Blutdruckanstieg	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	*Gewichtsabnahme	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schlafstörungen

Umfasst Schlaflosigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitiges Erwachen.

Gewichtsabnahme bei Kindern und Jugendlichen

In einer 4-wöchigen kontrollierten Studie mit Lisdexamfetamindimesilat bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren betrug die mittlere Gewichtsabnahme von der Ausgangssituation (Baseline) bis zum Endpunkt der Studie bei den Patienten, welche mit 30 mg, 50 mg bzw. 70 mg Lisdexamfetamindimesilat behandelt wurden, 0,4, 0,9 bzw. 1,1 kg. Demgegenüber zeigte sich eine Gewichtszunahme von 0,5 kg bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Eine 4-wöchige Behandlung mit höheren Dosen war mit einer größeren Gewichtsabnahme verbunden. Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren, die Lisdexamfetamindimesilat über 12 Monate erhielten, lassen den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Behandlung (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Jahres) die anhand des Körpergewichts ermittelte Wachstumsrate verlangsamt. Dies wurde anhand einer alters- und geschlechtsnormalisierten mittleren Änderung der Perzentile von -13,4 nach einem Jahr im Vergleich zu Baseline belegt. Die durchschnittlichen Perzentile während der Ausgangssituation (Baseline) (n = 271) und nach 12 Monaten (n = 146) betrugen 60,9 bzw. 47,2.

In einer 4-wöchigen kontrollierten Studie mit Lisdexamfetamindimesilat bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren betrug die mittlere Gewichtsabnahme von Baseline bis zum Endpunkt bei den Patienten, welche mit 30 mg, 50 mg bzw. 70 mg Lisdexamfetamindimesilat behandelt wurden, 1,2, 1,9 bzw. 2,3 kg. Demgegenüber zeigte sich in der Placebo-Gruppe eine Gewichtszunahme von 0,9 kg. Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren, die Lisdexamfetamindimesilat über 12 Monate erhielten, lassen den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Behandlung (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Jahres) die anhand des Körpergewichts ermittelte Wachstumsrate verlangsamt. Dies wurde anhand einer alters- und geschlechtsnormalisierten mittleren Änderung der Perzentile von -6,5 nach einem Jahr im Vergleich zu Baseline belegt. Die durchschnittlichen Perzentile während der Ausgangssituation (Baseline) (n = 265) und nach 12 Monaten (n = 156) betrugen 66,0 bzw. 61,5.

Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren), die Lisdexamfetamindimesilat über zwei Jahre erhielten, lassen den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Behandlung mit dem Arzneimittel (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Zweijahreszeitraums) die anhand des Körpergewichts ermittelte Wachstumsrate verlangsamte. Die durchschnittlichen Perzentile des Körpergewichts und die Standardabweichungen (SD) bei Baseline (n = 314) und nach 24 Monaten (Woche 104, n = 189) betrugen bei Kindern und Jugendlichen 65,4 (SD 27,11) bzw. 48,2 (SD 29,94). Die alters- und geschlechtsnormalisierte mittlere Änderung der Perzentile betrug nach zwei Jahren im Vergleich zu Baseline -16,9 (SD 17,33).

In einer kontrollierten klinischen Studie zu Lisdexamfetamindimesilat bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren, die 5 mg–30 mg Lisdexamfetamindimesilat erhielten, waren nach einer 6-wöchigen Nachbeobachtung keine klinisch bedeutsamen Veränderungen des Gewichts gegenüber Baseline zu verzeichnen. Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren, die in einer offenen Verlängerungsstudie Lisdexamfetamindimesilat über einen Zeitraum von 12 Monaten erhielten, lassen den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Behandlung (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Jahres) die anhand des Körpergewichts ermittelte Wachstumsrate verlangsamt. Dies wurde anhand einer alters- und geschlechtsnormalisierten mittleren Änderung der Perzentile von -17,92 (SD = 13,767) nach 1 Jahr im Vergleich zu Baseline belegt. Die durchschnittlichen Perzentile bei Baseline (n = 113) und nach 12 Monaten (n = 69) betrugen 66,51 (SD = 25,173) bzw. 47,45 (SD = 26,144).

Eosinophile Hepatitis

In den klinischen Studien wurden keine Fälle berichtet.

Angioödem

In den klinischen Studien wurden keine Fälle berichtet.

Stevens-Johnson-Syndrom

In den klinischen Studien wurden keine Fälle berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung muss die länger anhaltende Freisetzung von Dexamfetamin nach der Anwendung von Lisdexamfetamindimesilat berücksichtigt werden.

Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung mit Amfetaminen gehören Unruhe, Tremor, Hyperreflexie, beschleunigte Atmung, Verwirrtheit, Aggressionen, Halluzinationen, Panikzustände, Hyperpyrexie und Rhabdomyolyse. Auf die Stimulation des zentralen Nervensystems folgen in der Regel Müdigkeit und Depression. Zu den kardiovaskulären Wirkungen gehören Arrhythmien, Hypertonie oder Hypotonie und Kreislaufkollaps. Eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie kann auftreten. Zu den gastrointestinalen Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchkrämpfe. Einem tödlichen Verlauf der Intoxikation gehen in der Regel Krämpfe und Koma voraus.

In Zusammenhang mit einer Überdosierung von Amfetaminen wurde ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) berichtet. Zu den Symptomen, die auf ein PRES hindeuten, zählen Kopfschmerzen, veränderter Gemütszustand, Krampfanfälle und Sehstörungen. Die Diagnose sollte durch ein radiologisches Verfahren (z. B. MRT) bestätigt werden. Die Symptome eines PRES sind üblicherweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer zerebralen Hirnblutung entwickeln.

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosis Amfetamin. Die Behandlung einer akuten Amfetamin-Intoxikation ist im Wesentlichen symptomatisch und kann die Gabe von Aktivkohle, eines Abführmittels sowie Sedierung beinhalten.

Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar.

Im Falle einer Überdosierung von Amfetamin ist eine Giftnotrufzentrale zu konsultieren oder die Behandlung nach klinischer Indikation durchzuführen. Die verlängerte Wirkungsdauer von Amfetamin ist bei der Behandlung von Patienten mit Überdosierung zu berücksichtigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zentral wirkende Sympathomimetika, ATC-Code: N06BA12.

Wirkmechanismus

Lisdexamfetamindimesilat ist eine pharmakologisch inaktive Vorstufe (Prodrug). Nach oraler Gabe wird Lisdexamfetamin im Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und primär von den Erythrozyten zu Dexamfetamin hydrolysiert, welches für die Aktivität des Arzneimittels verantwortlich ist.

Bei den Amfetaminen handelt es sich um nicht zu den Katecholaminen gehörende sympathomimetische Amine mit ZNS-stimulierender Aktivität. Der Mechanismus der therapeutischen Wirkung von Amfetamin bei ADHS ist nicht vollständig aufgeklärt; es wird jedoch angenommen, dass er auf eine Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in das präsynaptische Neuron und eine vermehrte Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum zurückzuführen ist. Das Prodrug Lisdexamfetamin bindet *in vitro* nicht an die für die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin verantwortlichen Stellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Lisdexamfetamindimesilat in der Behandlung von ADHS wurde in vier kontrollierten Studien bei Erwachsenen, in drei kontrollierten Studien bei Jugendlichen im Alter von 13 - 17 Jahren, in drei kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) und in drei kontrollierten Studien bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren belegt. Die Patienten in allen diesen Studien erfüllten die DSM-IV-TR-Kriterien für ADHS.

In klinischen Studien an Kindern und Erwachsenen mit Einnahme von Lisdexamfetamindimesilat einmal täglich morgens dauerte die Wirksamkeit bei Erwachsenen 14 Stunden nach der Einnahme noch an und bei Kindern 13 Stunden nach der Einnahme.

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Lisdexamfetamindimesilat bei der Behandlung von Erwachsenen, die die DSM-IV-TR-Kriterien für ADHS erfüllten, wurde in vier kontrollierten klinischen Prüfungen belegt, an denen 846 Patienten teilnahmen.

Studie 1 war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie an erwachsenen Patienten (n = 420). In dieser 4-wöchigen Studie wurden die Patienten auf Behandlungsgruppen mit festgelegter Dosis randomisiert und erhielten endgültige Dosen von 30, 50 oder 70 mg Lisdexamfetamindimesilat oder Placebo. Alle Patienten, die Lisdexamfetamindimesilat erhielten, wurden in der ersten Behandlungswoche mit 30 mg behandelt. Bei den Patienten, die den Dosisgruppen mit 50 und 70 mg zugewiesenen waren, wurde die Dosis um 20 mg pro Woche titriert, bis die ihnen zugewiesene Dosis erreicht war. Signifikante Verbesserungen der ADHS-Symptome auf der Grundlage der Bewertungen des Prüfers auf der Bewertungsskala für ADHS (ADHD-RS) mit Gesamtscore für die Erwachsenen-Fragen wurden am Endpunkt für alle Dosen von Lisdexamfetamindimesilat im Vergleich zum Placebo festgestellt (siehe Tabelle 1). Die Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat senkte den Grad der Funktionsbeeinträchtigung signifikant, wie die Messungen der Verbesserung auf der Bewertungsskala Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) im Vergleich zum Placebo zeigten.

Tabelle 1: Veränderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt auf der ADHD-RS mit Gesamtscore für die Erwachsenen-Fragen beim Endpunkt[1] (vollständiges Analyse-Kollektiv)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Gesamtscore bei Studienbeginn	N	62	115	117	120
	Mittelwert (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert am Endpunkt	N	62	115	117	120
	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Um Placebo bereinigter Unterschied	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (95% KI)	Nicht zutreffend	-8,04 (-12,14, -3,95)	-9,16 (-13,25, -5,08)	-10,41 (-14,49, -6,33)
	p-Wert		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

[1] Endpunkt ist die letzte Behandlungswoche nach der Randomisierung, für die ein gültiger ADHD-RS-IV-Gesamtscore vorliegt.

Hinweis: Für die Bildung von KIs und p-Werten wurde der Dunnett-Test angewendet; die p-Werte sind angepasste p-Werte und sollten mit einem kritischen Signifikanzniveau alpha = 0,05 verglichen werden.

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

Studie 2 war eine 10-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Veränderung von Exekutivfunktions-Verhalten, wichtigen Lebensqualitäts-Outcomes und ADHS-Symptomen bei Erwachsenen mit ADHS und klinisch signifikanter Beeinträchtigung der exekutiven Funktion. Die Studie schloss Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren (n = 161) ein, welche die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten. Dies war durch einen Gesamtscore von ≥ 65 im Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) Global Executive Composite (GEC) T-Score nach Angabe des Patienten und einem Score von ≥ 28 auf der ADHD-RS für Erwachsene mit Befragung beim Ausgangsbesuch belegt. In Woche 10 betrug der durchschnittliche von den Patienten ermittelte BRIEF-A GEC T-Score 68,3 für die Placebo-Gruppe und 57,2 für die SPD489-Gruppe und zeigte Veränderungen des Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate) gegenüber Baseline von -11,1 bzw. -22,3. Die Wirkungsgröße betrug 0,74 zugunsten der SPD489-Gruppe. Der Unterschied in der Veränderung des Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate) gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 10 (-11,2) war in der Gruppe mit Lisdexamfetamindimesilat signifikant besser als in der Placebo-Gruppe (p < 0,0001). Sekundäre Wirksamkeitsvariablen wie Adult ADHD Impact Module (AIM-A), ADHD-RS mit Erwachsenen-Fragen, CGI-I und der ADHS-Index T-Score der Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version (CAARS-O:S) waren alle in der Gruppe mit Lisdexamfetamindimesilat signifikant besser als in der Placebo-Gruppe.

Studie 3 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie. Diese Studie mit Lisdexamfetamindimesilat war dazu angelegt, eine Arbeitsplatzumgebung zu simulieren, und schloss 142 Erwachsene ein. Nach einer 4-wöchigen, offenen Dosisoptimierungsphase mit Lisdexamfetamindimesilat (30, 50 oder 70 mg/Tag am Morgen) wurden die Teilnehmer auf eine von zwei Behandlungssequenzen randomisiert: 1) Lisdexamfetamindimesilat (optimierte Dosis), gefolgt von Placebo, jeweils für eine Woche, oder 2) Placebo gefolgt von Lisdexamfetamindimesilat jeweils für eine Woche. Die Wirksamkeitsbeurteilungen wurden am Ende jeder Woche mithilfe des PERMP-Tests (Permanent Product Measure of Performance) vorgenommen. Der PERMP-Test ist ein an die Fähigkeiten des Einzelnen angepasster mathematischer Test, der die Aufmerksamkeit bei ADHS misst. Die Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Aufmerksamkeit bei allen Zeitpunkten nach Einnahme der Dosis, wie die Messungen der durchschnittlichen PERMP-Gesamtscores im Verlauf eines Bewertungstages sowie bei jedem Messzeitpunkt zeigten. Die PERMP-Bewertungen wurden vor Einnahme der Dosis (-0,5 Stunden) sowie 2, 4, 8, 10, 12 und 14 Stunden nach Einnahme der Dosis vorgenommen.

Studie 4 untersuchte die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit. Diese Studie war als doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Absetzstudie angelegt und wurde an Erwachsenen im Alter von 18 bis 55 Jahren (n = 123) durchgeführt, die die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten. Bei Eintritt in die Studie mussten die Teilnehmer eine dokumentierte Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat über

eine Zeitdauer von mindestens 6 Monaten erhalten haben und mussten ein Ansprechen auf die Behandlung zeigen, das definiert war als CGI-S ≤ 3 und ein Gesamtscore auf der ADHD-RS mit Erwachsenen-Fragen von < 22. Der Gesamtscore der ADHD-RS mit Erwachsenenfragen ist ein Maß für die Kernsymptome der ADHS. Teilnehmer, die in Woche 3 der offenen Behandlungsphase weiterhin auf die Behandlung ansprachen (n = 116) waren für die Aufnahme in die doppelblinde randomisierte Absetzphase der Studie geeignet und erhielten ihre Eintrittsdosis von Lisdexamfetamindimesilat (n = 56) oder Placebo (n = 60). Die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten war durch den signifikant niedrigeren Anteil von Behandlungsversagern (< 9 %) im Vergleich zu den Patienten mit Placebo (75 %) in der doppelblinden randomisierten Absetzphase belegt. Ein Behandlungsversager war definiert als ein Anstieg von ≥ 50 % (Verschlechterung) des Gesamtscores der ADHD-RS mit Erwachsenen-Fragen und ein Anstieg um ≥ 2 Punkte des CGI-S-Scores im Vergleich zu den bei Eintritt in die doppelblinde, randomisierte Absetzphase gemessenen Scores.

Kinder und Jugendliche

Die Wirkungen von Lisdexamfetamindimesilat bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS wurde in drei kontrollierten Studien an Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren, drei kontrollierten Studien an Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren und drei kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren belegt.

In Studie SPD489-325 wurden 336 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren im Rahmen einer 7-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, dosisoptimierten, placebokontrollierten klinischen Prüfung mit Verum-Vergleichsarm bewertet. Die primäre Wirksamkeitsbeurteilung war der ADHD-RS-IV-Gesamtscore. Lisdexamfetamindimesilat zeigte eine signifikant größere Wirksamkeit als das Placebo. Der am Endpunkt gemessene Unterschied des Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate) der Reduktion des ADHD-RS-IV-Gesamtscores gegenüber der Ausgangssituation (Baseline) betrug 18,6 ($p < 0,001$). Bei jeder Visite unter der Behandlung und am Endpunkt war der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, welche vorab definierte Ansprechkriterien (eine ≥ 30%ige Reduktion des ADHD-RS-IV-Gesamtscores gegenüber Baseline und ein CGI-I [Clinical Global Impression-Improvement]-Wert von 1 oder 2) erfüllten, unter Lisdexamfetamindimesilat signifikant höher als unter Placebo ($p < 0,001$). Darüber hinaus stiegen die mittleren Scores der ADHS-Symptome nach Absetzen der Behandlung nicht über die vor der Behandlung erhobenen Baseline-Scores an, was darauf schließen lässt, dass ein Rebound-Effekt ausblieb. Neben einer Abnahme der Symptome führte Lisdexamfetamindimesilat auch zu einer signifikanten Verbesserung des funktionsbezogenen Ergebnisses. In dieser Studie zeigten 75,0 % der mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten eine „Verbesserung“ (definiert als „sehr viel besser“ oder „viel besser“) auf der CGI-I Bewertungsskala, verglichen mit 14,2 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$).

Vergleichbare Ergebnisse für den ADHD-RS-Gesamtscore und CGI-I zeigten zwei placebokontrollierte Studien aus den USA, eine wurde an Kindern (n = 297) und die andere an Jugendlichen (n = 314) durchgeführt.

Es wurde eine randomisierte, verumkontrollierte Doppelblindstudie mit Dosisoptimierung an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (n = 267) durchgeführt, welche die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten und nicht ausreichend auf die Behandlung mit Methylphenidat angesprochen haben. In dieser 9-wöchigen Studie war die Zeit bis zum ersten Ansprechen bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten kürzer als bei den mit Atomoxetin behandelten Patienten (mediane Zeit 13,0 vs. 21,0 Tage, $p = 0,003$), wobei ein Ansprechen als CGI-I-Wert von 1 (sehr starke Verbesserung) oder 2 (starke Verbesserung) bei einer Visite während der doppelblinden Behandlung definiert war.

Es wurden zwei doppelblinde, verumkontrollierte (OROS-MPH) Parallelgruppenstudien an Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren mit ADHS durchgeführt. In beiden Studien wurde auch ein Placebo-Vergleichsarm mitgeführt. Die achtwöchige Dosisoptimierungsstudie (SPD489-405) bestand aus einer fünfwöchigen Dosisoptimierungsphase und einer dreiwöchigen Dosiserhaltungsphase. Im Laufe der Dosisoptimierungsphase wurde die verabreichte Dosis einmal

wöchentlich so weit titriert, bis basierend auf den unter der Behandlung neu auftretenden unerwünschten Ereignissen (*Treatment emergent adverse events*, TEAEs) und dem klinischen Ansprechen eine optimale Dosis von 30, 50 oder 70 mg/Tag (bei den mit SPD489 behandelten Patienten) bzw. von 18, 36, 54 oder 72 mg/Tag (bei den mit OROS-MPH behandelten Patienten) erreicht war. Diese Dosis wurde dann während der gesamten dreiwöchigen Dosiserhaltungsphase beibehalten. Am Endpunkt der Studie betrug die durchschnittliche Dosis bei den mit SPD489 behandelten Patienten 57,9 mg und bei den mit OROS-MPH behandelten Patienten 55,8 mg. In dieser Studie erwies sich in Woche 8 weder SPD489 noch OROS-MPH als dem jeweils anderen Arzneimittel statistisch überlegen. Die sechswöchige Studie mit fest vorgegebener Dosierung (SPD489-406) bestand aus einer vierwöchigen Titrationsphase mit verbindlich vorgegebener Dosissteigerung und einer zweiwöchigen Dosiserhaltungsphase. Unter der jeweils höchsten Dosis von SPD489 (70 mg) und OROS-MPH (72 mg) erwies sich die Behandlung mit SPD489 als der Behandlung mit OROS-MPH überlegen, und zwar sowohl bei der primären Wirksamkeitsanalyse (Veränderung des ADHD-RS-Gesamtscores in Woche 6 gegenüber Baseline) als auch bei der entscheidenden sekundären Wirksamkeitsanalyse (Veränderung des CGI-I-Scores gegenüber Baseline bei der letzten Visite im Rahmen der Studie) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Veränderung des ADHD-RS-IV-Gesamtscores und des CGI-I-Endpunktes gegenüber Baseline (vollständiges Analysenset)

SPD489-405	**Primärer Endpunkt für ADHD-RS-IV in Woche 8**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Gesamtscore bei Baseline	N Mittelwert (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Veränderung gegenüber Baseline in Woche 8	N Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Unterschied Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a] (95% KI) [a] Effektstärke [b] p-Wert	Nicht zutreffend	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	Nicht zutreffend
	Unterschied Verum vs. Placebo	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a] (95% KI) [a] Effektstärke [b] p-Wert	Nicht zutreffend	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 < 0,0001
	Maßgebender sekundärer Endpunkt CGI-I				
	Analysierte Patienten (n)		89	178	184
	Besserung (%) [c] Keine Besserung (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH [e] Verumbehandlung vs. Placebo [e]		Nicht zutreffend Nicht zutreffend	0,6165 < 0,0001	Nicht zutreffend < 0,0001
SPD489-406	**Primärer Endpunkt für ADHD-RS-IV in Woche 6**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Gesamtscore bei Baseline	N Mittelwert (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Veränderung gegenüber Baseline in Woche 6	N Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Unterschied Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a] (95% KI) [a] Effektstärke [b] p-Wert	Nicht zutreffend	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	Nicht zutreffend

	Unterschied Verum vs. Placebo	Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate (SE) [a] 95% KI) [a] Effektstärke [b] p-Wert	Nicht zutreffend	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 < 0,0001
	Maßgebender sekundärer Endpunkt CGI-I				
	Analysierte Patienten(n)		106	210	216
	Besserung (%) [c] Keine Besserung (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH [e] Verumbehandlung vs. Placebo [e]		Nicht zutreffend Nicht zutreffend	0,0188 < 0,0001	Nicht zutreffend 0,0002

[a] Von einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM), das die Behandlungsgruppe, die nominale Visite, die Interaktion von Behandlungsgruppe und Visite als Faktoren, den ADHD-RS-IV-Gesamtscore bei Baseline als Kovariable und eine Anpassung in Bezug auf die Interaktion des ADHD-RS-IV-Gesamtscores bei Baseline mit der Visite einschließt. Das Modell basiert auf einer REML-Schätzmethode und verwendet einen nicht strukturierten Kovarianz-Typ.
[b] Die Effektstärke ist der Unterschied des Mittelwerts der Methode der kleinsten Quadrate (LS), dividiert durch die geschätzte Standardabweichung von der unstrukturierten Kovarianz-Matrix.
[c] Die Kategorie „Besserung" schließt die Möglichkeiten „sehr stark verbessert" und „stark verbessert" ein.
[d] Die Kategorie „Keine Besserung" schließt die Möglichkeiten „minimal verbessert", „keine Veränderung", „minimal verschlechtert", „stark verschlechtert" und „sehr stark verschlechtert" ein.
[e] Von einem nach dem GCI-S bei Baseline stratifizierten CMH-Test.
Hinweis: N = Anzahl von Patienten in jeder Behandlungsgruppe, n = Anzahl von ausgewerteten Patienten

In eine an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit ADHS durchgeführte zweijährige offene Sicherheitsstudie wurden 314 Patienten aufgenommen. Von diesen Patienten beendeten 191 die Studie.

Die Aufrechterhaltung der Wirkung wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzstudie belegt, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (n = 157) mit der Diagnose ADHS (nach den DSM-IV-Kriterien) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden auf Lisdexamfetamindimesilat unter offenen Bedingungen über einen längeren Zeitraum (mindestens 26 Wochen) optimiert eingestellt, bevor sie in die 6-wöchige randomisierte Absetzphase eintraten. Die hierfür infrage kommenden Patienten wurden randomisiert, um entweder weiter mit ihrer optimierten Lisdexamfetamindimesilat-Dosis behandelt oder auf Placebo umgestellt zu werden. Während der 6-wöchigen Doppelblindphase wurden die Patienten auf ein Rezidiv (Therapieversagen) beobachtet. Therapieversagen war definiert als ≥ 50%ige Zunahme (Verschlechterung) des ADHD-RS-Gesamtscores und eine Zunahme des CGI-S-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber den bei Eintritt in die doppelblinde randomisierte Absetzphase erhobenen Scores. Zu Therapieversagen kam es signifikant weniger bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten (15,8 %) als bei der Placebo-Gruppe (67,5 %) ($p < 0,001$). Unabhängig von der jeweiligen Behandlung verschlechterten sich die ADHS-Symptome bei der Mehrzahl der Patienten (70,3 %) mit Therapieversagen zum Zeitpunkt bzw. vor der 2-Wochen-Visite nach Randomisierung.

Es wurde eine Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit fest vorgegebener Dosierung bei Kindern im Vorschulalter von 4 bis 5 Jahren mit ADHS durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 5:5:5:5:6 einer Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat (Dosisstärke 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg) oder Placebo zugewiesen (siehe auch Abschnitt 5.2). Die Dauer des doppelblinden Untersuchungszeitraums betrug 6 Wochen. In dieser Studie waren die am häufigsten berichteten TEAEs bei Patienten, die Elvanse erhielten, verminderter Appetit (13,7 % der Patienten), Reizbarkeit (9,6 % der Patienten) sowie Affektlabilität und Husten (jeweils 4,8 % der Patienten). In einer 52-wöchigen offenen Studie war das häufigste TEAE verminderter Appetit (15,9 %) (siehe Abschnitt 4.8).

Studien zur Missbrauchsgefahr

In einer Studie zur Missbrauchsgefahr beim Menschen an Personen mit anamnestisch bekanntem Arzneimittel- bzw. Drogenabusus, löste die Gabe von äquivalenten oralen Dosen von 100 mg Lisdexamfetamindimesilat bzw. 40 mg sofort freisetzendem Dexamfetaminsulfat subjektive

Reaktionen auf einer Skala sogenannte „Drug Liking“-Effekte (primärer Endpunkt) aus, wobei die Reaktionen auf 100 mg Lisdexamfetamindimesilat signifikant schwächer ausgeprägt waren als die auf 40 mg sofort freigesetztem Dexamfetamin. Allerdings löste die orale Gabe von 150 mg Lisdexamfetamindimesilat auf dieser Skala eine Zunahme positiver subjektiver Reaktionen aus, die mit den positiven subjektiven Reaktionen auf 40 mg orales sofort freigesetztes Dexamfetamin bzw. auf 200 mg Diethylpropion vergleichbar waren.

Die intravenöse Gabe von 50 mg Lisdexamfetamindimesilat löste bei Personen mit anamnestisch bekanntem Arzneimittel- bzw. Drogenabusus auf Skalen zur Messung von „Drug Liking“, „Euphorie“, „Amfetaminwirkungen“ und „Benzedrinwirkungen“ positive subjektive Reaktionen aus, die stärker als unter Placebo, jedoch schwächer als bei einer äquivalenten Dosis (20 mg) von intravenös angewendetem Dexamfetamin waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Lisdexamfetamindimesilat im Magen-Darm-Trakt von gesunden Erwachsenen und Kindern (im Alter von 6 bis 12 Jahren) mit ADHS rasch resorbiert, vermutlich vermittelt durch den PEPT1-Transporter mit hoher Kapazität.

Die Nahrungsaufnahme hat bei gesunden Erwachsenen nach oraler Einmalgabe von 70 mg Lisdexamfetamindimesilat keinen Einfluss auf die beobachtete AUC und C_{max} von Dexamfetamin, verlängert jedoch die T_{max} um etwa 1 Stunde (von 3,8 Stunden unter Nüchternbedingungen auf 4,7 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit). Nach 8-stündiger Nahrungskarenz waren die AUC-Werte von Dexamfetamin nach oraler Gabe von Lisdexamfetamindimesilat in Lösung und in Form intakter Hartkapseln äquivalent.

Verteilung

Nach oraler Einmalgabe von Lisdexamfetamindimesilat 30 mg, 50 mg oder 70 mg nach 8-stündiger Nahrungskarenz über Nacht an 18 Kinder (im Alter von 6 bis 12 Jahren) mit ADHS betrug die T_{max} von Dexamfetamin etwa 3,5 Stunden. Die T_{max} von Lisdexamfetamindimesilat betrug etwa 1 Stunde. Bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wurde die lineare Pharmakokinetik von Dexamfetamin nach oraler Einmalgabe von Lisdexamfetamindimesilat über den gesamten Dosisbereich von 30 mg bis 70 mg nachgewiesen.

Die nach Gewicht/Dosis normalisierten AUC- und C_{max}-Werte von Dexamfetamin waren bei erwachsenen Frauen an Tag 7 nach Anwendung von 70 mg/Tag Lisdexamfetamin über 7 Tage um 22 % bzw. 12 % geringer als bei Männern. Die nach Gewicht/Dosis normalisierten AUC- und C_{max}-Werte waren bei Mädchen und Jungen nach Einmalgaben von 30 – 70 mg gleich.

Bei gesunden Erwachsenen kommt es zu keiner Kumulation von Dexamfetamin im Steady State und zu keiner Kumulation von Lisdexamfetamindimesilat nach einmal täglicher Gabe an 7 aufeinanderfolgenden Tagen.

Biotransformation

Lisdexamfetamindimesilat wird in Dexamfetamin und l-Lysin umgewandelt; dies erfolgt durch Metabolisierung im Blut primär durch die hydrolytische Aktivität der Erythrozyten. Erythrozyten besitzen eine hohe Kapazität zur Metabolisierung von Lisdexamfetamin, denn *In-vitro*-Daten belegen selbst bei niedrigen Hämatokritwerten eine erhebliche Hydrolyse. Lisdexamfetamin wird nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert.

Amfetamin wird in Position 4 des Benzolrings zu 4-Hydroxyamfetamin oxidiert, oder es wird an den α- oder -β-Kohlenstoffatomen der Seitenketten zu α-Hydroxyamfetamin bzw. Norephedrin oxidiert. Sowohl Norephedrin als auch 4-Hydroxyamfetamin sind aktiv und beide werden nachfolgend zu

4-Hydroxynorephedrin oxidiert. α-Hydroxyamfetamin wird zu Phenylaceton desaminiert, welches schließlich Benzoesäure und dessen Glucuronid und das Glycinkonjugat Hippursäure bildet. Obwohl die an der Metabolisierung von Amfetamin beteiligten Enzyme noch nicht eindeutig ermittelt wurden, ist eine Beteiligung von CYP2D6 an der Bildung von 4-Hydroxyamfetamin bekannt.

Elimination

Nach oraler Gabe einer 70 mg-Dosis von radioaktiv markiertem Lisdexamfetamindimesilat an 6 gesunde Probanden wurden über einen Zeitraum von 120 Stunden etwa 96 % der oral verabreichten Radioaktivität im Urin und lediglich 0,3 % in den Fäzes wiedergefunden. Von der im Urin wiedergefundenen Radioaktivität entsprachen 42 % der Dosis Amfetamin, 25 % Hippursäure und 2 % intaktem Lisdexamfetamin. Die Plasmakonzentrationen von nicht umgewandeltem Lisdexamfetamin sind gering und vorübergehend und fallen bis 8 Stunden nach Verabreichung unter die Quantifizierungsgrenze. Die Halbwertszeit der Plasma-Elimination von Lisdexamfetamin betrug in den Probandenstudien mit Lisdexamfetamindimesilat in der Regel durchschnittlich weniger als eine Stunde. Die Halbwertszeit von Dexamfetamin liegt bei 11 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Die anhand der Clearance beurteilte Pharmakokinetik von Dexamfetamin ist bei Kindern (im Alter von 6 bis 12 Jahren) und jugendlichen (13- bis 17-jährigen) ADHS-Patienten und bei erwachsenen gesunden Probanden nach Korrektur um das Körpergewicht vergleichbar.

Die systemische Exposition gegenüber Dexamfetamin ist bei Männern und Frauen, welche dieselbe mg/kg-Dosis erhalten, vergleichbar.

Formale pharmakokinetische Untersuchungen zur Ethnie wurden nicht durchgeführt. Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Einfluss der Ethnie auf die Pharmakokinetik von Dexamfetamin.

In einer pharmakokinetischen Studie an 40 Probanden (fünf Nierenfunktionsgruppen mit jeweils 8 Patienten: normale Nierenfunktion, leichte Funktionseinschränkung, mittelschwere Funktionseinschränkung, schwere Funktionseinschränkung und terminale Niereninsuffizienz) war die Dexamfetamin-Clearance von 0,7 l/h/kg bei den Nierengesunden auf 0,4 l/h/kg bei den Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl < 30 ml/min) vermindert.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse war die mittlere Exposition gegenüber Dexamfetamin im Steady-State bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 5 Jahren im Vergleich zu Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die dieselbe Dosis (30 mg/Tag) erhielten, ca. 44 % höher.

In einer Studie an 47 Personen ab 55 Jahren betrug die Dexamfetamin-Clearance bei Personen im Alter von 55 bis 74 Jahren etwa 0,7 l/h/kg und bei Personen ab 75 Jahren 0,55 l/h/kg. Dies ist geringfügig weniger als bei jüngeren Erwachsenen (etwa 1 l/h/kg bei Personen im Alter von 18 bis 45 Jahren).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Missbrauchsgefahr deuten darauf hin, dass Lisdexamfetamindimesilat subjektive Wirkungen bei Ratten und Affen hervorrufen kann, die denen des ZNS-Stimulans Dexamfetamin ähneln, aber verzögert einsetzen und kurzzeitig sind, während die belohnenden Wirkungen, die in Selbstanwendungsstudien ermittelt wurden, geringer sind als bei Methylphenidat oder Kokain.

Die Hauptbefunde von wiederholten Dosis-Toxizitätsstudien waren Verhaltensänderungen, sowie eine für die Stimulanziengabe typische erhöhte Aktivität mit einer damit verbundenen Reduktion der Gewichtszunahme, Wachstum und Nahrungsaufnahme, welche als Folge einer übersteigerten pharmakologischen Wirkung angesehen werden.

Lisdexamfetamindimesilat war bei Prüfung *in vitro* im Ames-Test und im Maus-Lymphom-Test oder *in vivo* im Mikrokerntest am Knochenmark von Mäusen nicht genotoxisch. Mit Lisdexamfetamindimesilat wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. In Studien, in denen Mäusen und Ratten über 2 Jahre *d-, l*-Amfetamin (Enantiomerenverhältnis 1:1) in Dosen bis zu 30 mg/kg/Tag bei männlichen Mäusen, 19 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen und 5 mg/kg/Tag bei männlichen und weiblichen Ratten im Futter verabreicht wurde, fanden sich keine Anhaltspunkte für Kanzerogenität.

Lisdexamfetamindimesilat hatte bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten in Dosen bis zu 40 mg/kg/Tag und Kaninchen in Dosen bis zu 120 mg/kg/Tag keinen Einfluss auf die embryofetale Entwicklung oder das embryofetale Überleben.

Es wurde gezeigt, dass eine akute Verabreichung hoher Amfetamin-Dosen (*d*- oder *d*-, *l*-) lang anhaltende neurotoxische Wirkungen bei Nagetieren hervorruft, einschließlich irreversibler Schäden an Nervenfasern. In definitiven Studien zur Toxizität bei Jungtieren mit Lisdexamfetamindimesilat bei Ratten und Hunden waren jedoch keine schädlichen Wirkungen auf das Zentralnervensystem zu erkennen. Die Signifikanz dieser Erkenntnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

Amfetamin (*d-/l*-Enantiomerenverhältnis 3:1) hatte bei der Ratte in Dosen bis zu 20 mg/kg/Tag keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität oder die frühembryonale Entwicklung.

Eine Reihe von Untersuchungen an Nagern weisen darauf hin, dass die pränatale oder frühpostnatale Exposition gegenüber Amfetamin (*d*- oder *d-, l*-) in Dosen, welche mit den klinisch eingesetzten vergleichbar sind, zu langfristigen neurochemischen und Verhaltensänderungen führen kann. Zu den berichteten Wirkungen auf das Verhalten gehören Lern- und Gedächtnisdefizite, veränderte lokomotorische Aktivität und Veränderungen der Sexualfunktion. Mit Lisdexamfetamindimesilat wurden keine vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt. Jedoch wurde im Rahmen einer Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten eine Beurteilung der Fertilität nach Beendigung der Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat durchgeführt; hierbei wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Kapselhüllen

Gelatine

20 mg: Titandioxid (E171) und Eisenoxid gelb (E172)
30 mg: Titandioxid (E171) und Erythrosin (E127)
40 mg: Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisenoxid schwarz (E172) und Eisenoxid gelb (E172)
50 mg: Titandioxid (E171) und Brillantblau FCF (E133)
60 mg: Titandioxid (E171) und Brillantblau FCF (E133)
70 mg: Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133) und Erythrosin (E127)

Drucktinte

Schellack (E904)

Kaliumhydroxid (E425)
Eisenoxid schwarz (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxidlösung, konzentriert (E527)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte und kindergesicherter Verschluss aus Polypropylen mit Folieninnensiegel.

Packungsgrößen: 28, 30 oder 90.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Elvanse Erwachsene 20 mg Hartkapseln: Z.Nr. 141681
Elvanse Erwachsene 30 mg Hartkapseln: Z.Nr. 137800
Elvanse Erwachsene 40 mg Hartkapseln: Z.Nr. 141684
Elvanse Erwachsene 50 mg Hartkapseln: Z.Nr. 137799
Elvanse Erwachsene 60 mg Hartkapseln: Z.Nr. 141685
Elvanse Erwachsene 70 mg Hartkapseln: Z.Nr. 137801

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. August 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Jänner 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.