Lisdexamfetamin-ratiopharm Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisdexamfetamin-ratiopharm 20 mg Hartkapseln
Lisdexamfetamin-ratiopharm 30 mg Hartkapseln
Lisdexamfetamin-ratiopharm 40 mg Hartkapseln
Lisdexamfetamin-ratiopharm 50 mg Hartkapseln
Lisdexamfetamin-ratiopharm 60 mg Hartkapseln
Lisdexamfetamin-ratiopharm 70 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 20 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 11,6 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 5,9 mg Dexamfetamin.

30 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 30 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 17,3 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 8,9 mg Dexamfetamin.

40 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 40 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 23,1 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 11,9 mg Dexamfetamin.

50 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 50 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 28,9 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 14,8 mg Dexamfetamin.

60 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 60 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 34,7 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 17,8 mg Dexamfetamin.

70 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 70 mg Lisdexamfetamindimesilat (entsprechend 40,5 mg Lisdexamfetamin), entsprechend 20,8 mg Dexamfetamin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

20 mg Hartkapseln:
Gelbes Kapselunterteil und gelbes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „20 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

30 mg Hartkapseln:
Weißes Kapselunterteil und oranges Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „30 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

40 mg Hartkapseln:
Weißes Kapselunterteil und grünes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „40 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

50 mg Hartkapseln:
Weißes Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „50 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

60 mg Hartkapseln:
Hellblaues Kapselunterteil und hellblaues Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „60 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

70 mg Hartkapseln:
Blaues Kapselunterteil und oranges Kapseloberteil mit dem Aufdruck „TEV“ und „70 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

Jede Hartkapsel misst ca. 19 mm x 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lisdexamfetamin-ratiopharm ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird.

Lisdexamfetamin-ratiopharm ist auch im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Erwachsenen mit bereits in der Kindheit bestehenden ADHS-Symptomen indiziert.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen im Kindes- und/oder Jugendalter (bei pädiatrischen Patienten) oder eines Spezialisten für Verhaltensstörungen (bei erwachsenen Patienten) erfolgen. Die Diagnose sollte auf einer vollständigen Anamnese und Beurteilung des Patienten nach den aktuellen DSM-Kriterien oder ICD-Richtlinien basieren. Die Diagnose kann nicht allein aufgrund des Vorliegens eines oder mehrerer Symptome gestellt werden.

Bei Erwachsenen ist das Vorliegen von vorbestehenden Symptomen von ADHS im Kindesalter erforderlich und dies sollte nachträglich bestätigt werden (anhand der Behandlungsunterlagen des Patienten oder, falls keine vorhanden sind, durch geeignete und strukturierte Instrumente oder Befragungen). Basierend auf der klinischen Beurteilung sollte eine ADHS von mindestens moderat ausgeprägter Schwere vorliegen, die sich in einer mindestens moderaten Funktionsbeeinträchtigung in zwei oder mehr Situationen äußert (z. B. soziale, akademische und/oder berufliche Leistungsfähigkeit), und die mehrere Aspekte des Lebens einer Person beeinflusst.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Ein spezifischer diagnostischer Test steht nicht zur Verfügung. Eine adäquate Diagnose erfordert den Einsatz medizinischer und spezialisierter psychologischer, pädagogischer und sozialer Quellen.
Lisdexamfetamin-ratiopharm ist nicht bei allen 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 psychologische, pädagogische, verhaltens- und beschäftigungstherapeutische und soziale Maßnahmen sowie gegebenenfalls eine Pharmakotherapie und zielt darauf ab, den Patienten mit einem Verhaltenssyndrom zu stabilisieren, 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. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein (bei pädiatrischen Patienten).

Für pädiatrische Patienten ist eine entsprechende pädagogische Betreuung unerlässlich und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Die Anwendung von *Lisdexamfetamin-ratiopharm* muss stets in Übereinstimmung mit der zugelassenen Indikation erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn
Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz in der Ausgangslage zu beurteilen. Eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerwartete Todesfälle sowie eine exakte Erfassung von Körpergewicht vor der Behandlung beinhalten. Bei pädiatrischen Patienten sollten Körpergröße und Körpergewicht in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4) dokumentiert werden.

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

Laufende Überwachung
Das Wachstum (pädiatrische Patienten), der psychiatrische und kardiovaskuläre Status sollten kontinuierlich überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Blutdruck und Puls sollten bei jeder Dosisanpassung und mindestens alle sechs Monate dokumentiert werden. Bei pädiatrischen Patienten sollten diese in einer graphischen Darstellung dokumentiert werden.

- Pädiatrische Patienten: Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle sechs Monate anhand eines Wachstumsdiagramms 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 sollten hinsichtlich des Risikos von Zweckentfremdung, Fehlgebrauch und Missbrauch von *Lisdexamfetamin-ratiopharm* überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierung ist nach den therapeutischen Erfordernissen und dem Ansprechen des Patienten individuell einzustellen. Zu Beginn der Behandlung mit *Lisdexamfetamin-ratiopharm* 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 einer Dosis von 20 mg einmal täglich morgens beginnen.
Die Dosis kann in ungefähr wöchentlichen Abständen in Schritten von jeweils 10 oder 20 mg erhöht werden. *Lisdexamfetamin-ratiopharm* 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.

Langzeitanwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist eine gründliche Beurteilung vor der Behandlung und eine kontinuierliche Überwachung des Blutdrucks und des kardiovaskulären Status erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da die Dexamfetamin-Clearance bei älteren Patienten vermindert ist, ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt.

Kinder unter 6 Jahren

Lisdexamfetamin-ratiopharm darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen. Die bislang verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zu einer Dosierung gegeben werden.

Art der Anwendung

Lisdexamfetamin-ratiopharm kann mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Lisdexamfetamin-ratiopharm 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 dispergiert ist. Der Patient sollte die gesamte Menge der weichen Speise bzw. Flüssigkeit mit dem eingerührten Kapselinhalt sofort verzehren bzw. trinken; es sollte davon nichts für später aufgehoben werden. 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 sollte nicht weniger als eine Hartkapsel pro Tag einnehmen, und der Inhalt einer einzelnen Hartkapsel sollte nicht geteilt werden.

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, kann die Anwendung von *Lisdexamfetamin-ratiopharm* am nächsten Tag wieder aufgenommen werden. Die Einnahme am Nachmittag sollte wegen möglicher Schlafstörungen vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Missbrauch und Abhängigkeit

Stimulanzien einschließlich Lisdexamfetamindimesilat haben ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung, welches von den Ärzten bei der Verordnung dieses Arzneimittels bedacht werden sollte. 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 sollten Stimulanzien nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Der Missbrauch von Amfetaminen kann zu Toleranz und psychischer Abhängigkeit mit unterschiedlichen Graden von unnormalem Verhalten führen. Zu den Symptomen eines Amfetamin-Missbrauchs können Dermatosen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität, emotionale Labilität und Psychosen gehören. Es wurde über Entzugssymptome wie Müdigkeit und Depressionen 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 schwerwiegende Herzerkrankungen allein schon ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Tod bedeuten können, sollten Stimulanzien generell nicht angewendet werden 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 ebenfalls 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 sollten ebenfalls generell nicht mit Stimulanzien behandelt werden.

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 die mittleren Veränderungen allein keine kurzfristigen Folgen haben dürften, sollten alle Patienten auf größere Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks überwacht werden. 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 sollte mit Vorsicht angewendet werden 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 *Lisdexamfetamin-ratiopharm* 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 zunimmt, 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, sollte eine sorgfältige Anamnese erhoben werden (einschließlich Beurteilung der Familienanamnese auf plötzlichen Tod oder Kammerarrhythmien) und eine körperliche Untersuchung auf bestehende Herzerkrankungen durchgeführt werden, und weiterführende Herzuntersuchungen sollten erfolgen, wenn die Befunde auf eine solche Erkrankung hinweisen (z. B. Elektrokardiogramm oder Echokardiographie). Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Stimulanzien Symptome wie Thoraxschmerzen bei Belastung, unklare Synkope oder andere Symptome, die auf eine Herzerkrankung schließen lassen, auftreten, sollten umgehend kardial untersucht werden.

Psychiatrische unerwünschte Ereignisse

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 sollten Patienten mit depressiven Begleitsymptomen ausreichend untersucht werden, um festzustellen, ob bei ihnen ein Risiko für eine bipolare Störung besteht. Solche Untersuchungen sollten 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, sollte an einen möglichen kausalen Zusammenhang mit dem Stimulans gedacht und ein Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden.

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 sollten zu Beginn der ADHS-Behandlung auf ein neu oder verstärkt auftretendes aggressives oder feindseliges Verhalten hin überwacht werden.

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

Langfristige Auswirkung auf das Wachstum (Längenwachstum und Gewicht)

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren
Stimulanzien wurden mit einer Verlangsamung der Gewichtszunahme und einer geringeren endgültigen Körpergröße in Verbindung gebracht. Das Wachstum sollte unter der Behandlung mit Stimulanzien überwacht werden, und Patienten, die nicht wie erwartet wachsen oder deren Körpergewicht nicht erwartungsgemäß zunimmt, müssen möglicherweise ihre Behandlung unterbrechen. Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle 6 Monate erfasst werden.

In einer kontrollierten Studie an Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren betrugen die mittleren (SD) Veränderungen des Körpergewichts nach sieben Wochen -2,35 (2,084) kg unter Lisdexamfetamindimesilat, +0,87 (1,102) kg unter Placebo und -1,36 (1,552) kg unter Methylphenidathydrochlorid.

Bei Erwachsenen
Stimulanzien wurden mit einem Gewichtsverlust in Verbindung gebracht. Das Körpergewicht ist unter der Behandlung mit Stimulanzien zu überwachen, und Patienten, deren Körpergewicht abnimmt, 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. Wenn die Anfallshäufigkeit zunimmt oder neue Anfälle auftreten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

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 *Lisdexamfetamin-ratiopharm* zu verordnen bzw. abzugeben.

Anwendung zusammen mit anderen Sympathomimetika
Lisdexamfetamin-ratiopharm sollte bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Doping
Die Anwendung von *Lisdexamfetamin-ratiopharm* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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 weder ein *In vitro*-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 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.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien hatte Lisdexamfetamindimesilat 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 sollte mit Patientinnen im gebärfähigen Alter über die Behandlung mit *Lisdexamfetamin-ratiopharm* sprechen. *Lisdexamfetamin-ratiopharm* sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit
Amfetamine werden in die Muttermilch abgegeben. *Lisdexamfetamin-ratiopharm* darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Die Auswirkungen von Lisdexamfetamindimesilat auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung wurden in tierexperimentellen Reproduktionsstudien nicht 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 sollten vor diesen möglichen Effekten gewarnt werden und sollten 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 gehören verminderter Appetit, Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme.

Tabellarische Auflistung 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, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 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.

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Kinder (6 bis 12 Jahre)**	**Jugendliche (13 bis 17 Jahre)**	**Erwachsene**
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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
	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
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
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Mydriasis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig	Häufig
	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	QTc-Intervall-Verlängerung	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Kardiomyopathie	Nicht bekannt	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Syndrom	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Epistaxis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Durchfall	Häufig	Häufig	Häufig
	Obstipation	Häufig	Gelegentlich	Häufig
	Oberbauchschmerzen	Sehr häufig	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Eosinophile Hepatitis*	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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 Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Nicht zutreffend	Gelegentlich	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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
In einer 4-wöchigen kontrollierten Studie mit Lisdexamfetamindimesilat bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren betrug der mittlere Gewichtsverlust 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 einem größeren Gewichtsverlust 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 Perzentilen 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 der mittlere Gewichtsverlust 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 Perzentilen 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 Perzentilen des Körpergewichts mit 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 mit Lisdexamfetamindimesilat bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren, die 5 – 30 mg Lisdexamfetamindimesilat erhielten, gab es nach 6 Wochen Follow-up keine klinisch signifikanten Gewichtsveränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Eine sorgfältige Nachbeobachtung des Gewichts bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren, die Lisdexamfetamindimesilat über
12 Monate in einer offenen Verlängerungsstudie erhielten, deutet darauf hin, dass eine kontinuierliche Behandlung (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des ganzen Jahres) die Wachstumsrate verlangsamt, gemessen am Körpergewicht, wie eine alters- und geschlechtsnormalisierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Perzentil von -17,92 (SD 13,767) über 1 Jahr zeigt. Die durchschnittlichen Perzentile zu Studienbeginn (n=113) und 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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, Aggressivität, 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. Zu den gastrointestinalen Symptomen gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchkrämpfe. Einem tödlichen Verlauf der Intoxikation gehen in der Regel Krämpfe und Koma voraus.

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

Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar.

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosierung mit Amfetaminen an eine Giftnotrufzentrale oder behandeln Sie nach klinischer Indikation.
Die verlängerte Wirkungsdauer von Amfetamin sollte bei der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung berücksichtigt werden.

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

In klinischen Studien an Kindern und Erwachsenen hielten die Wirkungen von Lisdexamfetamindimesilat 13 Stunden nach der Anwendung bei Kindern und 14 Stunden nach der Anwendung bei Erwachsenen an, wenn das Arzneimittel einmal täglich morgens eingenommen wurde.

Kinder und Jugendliche
336 Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren wurden in der europäischen Phase-3-Zulassungsstudie SPD489-325 untersucht. In dieser siebenwöchigen randomisierten, placebo- und verumkontrollierten Doppelblindstudie mit Dosisoptimierung zeigte Lisdexamfetamindimesilat eine signifikant größere Wirksamkeit als Placebo.

Mithilfe der ADHS-Schätzskala lassen sich die Kernsymptome von ADHS messen. Die um den Placebowert korrigierte mittlere Reduktion des ADHS-RS-IV-Gesamtscores gegenüber der Ausgangssituation (Baseline) betrug bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten 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 ADHS-RS-IV-Gesamtscores gegenüber Baseline und ein CGI-I [Clinical Global Impression-Improvement]-Wert von 1 oder 2) erfüllten, unter Lisdexamfetamindimesilat signifikant höher ($p < 0,001$) als unter Placebo. Der Endpunkt dieser Studie ist in Tabelle 1 definiert. Die Ergebnisse waren unter Lisdexamfetamindimesilat auch dann signifikant höher als unter Placebo, wenn die Einzelkomponenten der Ansprechkriterien ausgewertet wurden. 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 einem Rückgang der Symptome belegen die Studien für Lisdexamfetamindimesilat auch eine signifikante Verbesserung funktionaler Zielkriterien. Insbesondere in der Studie SPD489-325 wiesen 75,0 % der Patienten auf der Schätzskala zur Verbesserung des klinischen

Gesamteindrucks CGI-I unter Lisdexamfetamindimesilat eine Verbesserung (definiert als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) auf, gegenüber 14,2 % unter Placebo (p < 0,001).

Unter Lisdexamfetamindimesilat zeigte sich eine signifikante Verbesserung der schulischen Leistungen des Kindes, erhoben mithilfe des Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität CHIP-CE:PRF (Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition), Achievement Domain (Leistungsdomäne). Lisdexamfetamindimesilat wies dabei eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung gegenüber Baseline auf (Lisdexamfetamindimesilat: 9,4 versus Placebo -1,1), mit einem mittleren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 10,5 (p < 0,001).

Tabelle 1: Therapieergebnisse in der Studie SPD489-325 am Endpunkt[1] (Full Analysis Set [vollständiges Auswertungskollektiv])

	Lisdexamfetamindimesilat	**Placebo**	**Methylphenidathydrochlorid**
Änderung des ADHS-RS-IV- Gesamtscores			
Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate	-24,3	-5,7	-18,7
Effektstärke (versus Placebo)	1,804	Nicht zutreffend	1,263
p-Wert (versus Placebo)	< 0,001	Nicht zutreffend	< 0,001
ADHS-RS-IV-Responder			
Patienten mit Response[2]	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Unterschied gegenüber Placebo bei Response	61,0	Nicht zutreffend	45,6
p-Wert (versus Placebo)	< 0,001	Nicht zutreffend	< 0,001
CGI-I-Responder			
Patienten mit Verbesserung[3]	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Unterschied gegenüber Placebo bei der Verbesserung	60,8	Nicht zutreffend	44,7
p-Wert (versus Placebo)	< 0,001	Nicht zutreffend	< 0,001
Änderung bei der CHIP-CE: PRF-Achievement Domain			
Mittelwert, Methode der kleinsten Quadrate	9,4	-1,1	6,4
Effektstärke (versus Placebo)	1,280	Nicht zutreffend	0,912
p-Wert (versus Placebo)	< 0,001	Nicht zutreffend	< 0,001

[1] Endpunkt = letzte nach Baseline unter der Behandlung erfolgte Visite der Dosisoptimierungs- bzw. -erhaltungsphase (Visiten 1-7) mit einem validen Wert

[2] Response ist definiert als prozentuale Reduktion des ADHS-RS-IV-Gesamtscores um ≥ 30 % gegenüber Baseline

[3] Verbesserung („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)

Vergleichbare Ergebnisse für ADHS-RS und CGI-I zeigten zwei placebokontrollierte Studien aus den USA, eine 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. Bei dieser neunwöchigen Studie wurden die Patienten randomisiert (1:1) einer einmal täglichen morgendlichen Gabe von entweder Lisdexamfetamindimesilat (30, 50 oder 70 mg/Tag) oder Atomoxetin zugeordnet (Dosierung nach Körpergewicht, maximal 100 mg). Im Laufe einer vierwöchigen Dosisoptimierungsphase wurde die verabreichte Dosis so weit titriert, bis basierend auf den unter der Behandlung neu auftretenden unerwünschten Ereignissen (treatment emergent adverse events – TEAEs) und der klinischen Beurteilung eine optimale Dosis erreicht war. Bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten war die Zeit bis zum ersten Ansprechen 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.
Bei allen Visiten während der doppelblinden Behandlung war der Anteil der Responder in der Lisdexamfetamindimesilat-Gruppe durchweg höher als der Anteil der Responder in der Atomoxetin-Gruppe. Der Unterschied betrug 16 bis 24 Prozentpunkte. Am Endpunkt der Studie betrug der Mittelwert der Veränderung (Methode der kleinsten Quadrate) des ADHD-RS-IV-Gesamtscores gegenüber Baseline in der Lisdexamfetamindimesilat-Gruppe -26,1 und in der Atomoxetin-Gruppe -19,7; der Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -6,4.

Es wurden zwei doppelblinde, verumkontrollierte (OROS-MPH [Concerta]) 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-Score gegenüber Baseline bei der letzten Visite im Rahmen der Studie) (siehe Tabelle 2).

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

SPD489-405	**Primärer Endpunkt für ADHS-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 ADHS-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	Nicht zutreffend	-8,5 (1,27)	-5,1 (1,27)

		(SE) [a] (95%-KI) [a] Effektstärke [b] p-Wert		-11,0; 6,0 0,82 < 0,0001	-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 ADHS-RS-IV-Gesamtscore bei Baseline als Kovariable und eine Anpassung in Bezug auf die Interaktion des ADHS-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 Patienten die Studie.

Darüber hinaus wurde die Aufrechterhaltung der Wirkung 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 ADHS-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 (p < 0,001) bei den mit Lisdexamfetamindimesilat behandelten Patienten (15,8 %) als bei der Placebo-Gruppe (67,5 %). 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.

Eine Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie mit fester Dosis wurde bei Vorschulkindern im Alter von 4 bis 5 Jahren mit ADHS durchgeführt. Die Probanden wurden im Verhältnis 5:5:5:5:6 zu Lisdexamfetamindimesilat (5, 10, 20, 30 mg Dosisstärke) oder Placebo randomisiert (siehe auch Abschnitt 5.2). Die Dauer des doppelblinden Evaluationszeitraums betrug 6 Wochen. In dieser Studie waren die am häufigsten unter dieser Behandlung berichteten neu auftretenden unerwünschten Ereignisse (treatment emergent adverse events - TEAEs) für Probanden, die Lisdexamfetamindimesilat erhielten, verminderter Appetit (13,7% der Probanden), Reizbarkeit (9,6% der Probanden) sowie Affektlabilität und Husten (jeweils 4,8%). In einer 52-wöchigen offenen Studie war die häufigste TEAE ein verminderter Appetit (15,9 %) (siehe Abschnitt 4.8).

Erwachsene
Die Wirksamkeit von Lisdexamfetamindimesilat zur Behandlung von Erwachsenen, welche die DSM-IV-TR-Kriterien für ADHS erfüllen, wurde in vier kontrollierten Studien mit 846 Patienten nachgewiesen.

Bei der Erwachsenenstudie 1 handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen an Erwachsenen (n=420). In dieser 4-wöchigen Studie wurden die Patienten in Behandlungsgruppen mit fest vorgegebener Dosierung mit Enddosen von 30, 50 oder 70 mg Lisdexamfetamindimesilat bzw. Placebo randomisiert. Alle Teilnehmer, die Lisdexamfetamindimesilat erhielten, erhielten in der ersten Behandlungswoche eine Initialdosis von 30 mg.

Bei Teilnehmern, die den Dosisgruppen mit 50 und 70 mg zugewiesen wurden, erfolgte eine Titrierung um 20 mg pro Woche bis zur Erreichung der zugewiesenen Dosis. Für alle Lisdexamfetamindimesilat-Dosen zeigte sich beim Endpunkt eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptome im

Vergleich zu Placebo, welche durch den Prüfarzt anhand des Gesamtscores der ADHS-Rating Scale (ADHD-RS) mit Fragestellungen für Erwachsene beurteilt werden konnte (siehe Tabelle 1). Die Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat bewirkte eine signifikante Reduktion des Ausmaßes der funktionalen Einschränkung, gemessen als Verbesserung auf der CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement)-Schätzskala im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 3: Veränderung des Gesamtscores im ADHS-RS mit Fragestellungen für Erwachsene gegenüber Baseline beim Endpunkt[1] (vollständiges Analyseset)

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

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

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

SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler).

Bei der Erwachsenenstudie 2 für Erwachsene handelte es sich um eine 10-wöchige, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die durchgeführt wurde, um die Veränderung von Verhaltensweisen der exekutiven Funktionen, wichtigen Ergebnissen zur Lebensqualität und ADHS-Symptomen bei Erwachsenen mit ADHS und einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen zu untersuchen. An der Studie nahmen Erwachsene im Alter von 18 bis 55 Jahren (n=161) teil, die die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten. Dies war durch einen Gesamtscore von ≥ 65 gemäß Verhaltensinventar zur Beurteilung von exekutiven Funktionen - Erwachsenenversion (BRIEF-A) Global Executive Composite (GEC) T-Score nach Angabe des Patienten und einen Score von ≥ 28 im ADHD-RS mit Fragestellungen für Erwachsene bei Baseline belegt. In Woche 10 betrug der mittlere von den Patienten angegebene BRIEF-A GEC T-Score 68,3 in der Placebo-Gruppe und 57,2 in der SPD489-Gruppe, was einer Veränderung des Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate) gegenüber Baseline von -11,1 bzw. -22,3 entspricht. Die Effektstärke betrug 0,74 zugunsten der SPD489-Gruppe. Der Unterschied in der Veränderung des Mittelwerts (Methode der kleinsten Quadrate) gegenüber Baseline in 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 Fragestellungen für Erwachsene, 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.

Bei der Erwachsenenstudie 3 handelte es sich um 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 einzelnen 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.

Die Erwachsenenstudie 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 Fragestellungen für Erwachsene von < 22. Der Gesamtscore der ADHD-RS mit Fragestellungen für Erwachsene 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 Teilnehmern war durch den

signifikant niedrigeren Anteil von Behandlungsversagern (< 9 %) im Vergleich zu den Teilnehmern mit Placebo (75 %) in der doppelblinden, randomisierten Absetzphase belegt. Ein Behandlungsversagen war definiert als ein Anstieg von ≥ 50 % (Verschlechterung) des Gesamtscores der ADHD-RS mit Fragestellungen für Erwachsene und ein Anstieg um ≥ 2 Punkte des CGI-S-Scores im Vergleich zu den bei Eintritt in die doppelblinde, randomisierte Absetzphase gemessenen Scores.

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 sogenannter „Drug Liking"-Effekte (primärer Endpunkt) aus, wobei die Reaktionen auf 100 mg Lisdexamfetamindimesilat signifikant schwächer ausgeprägt waren als die auf 40 mg sofort freigesetztes 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) mit ADHS 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.

Die mittlere Steady-State-Exposition von Dexamfetamin war bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 5 Jahren etwa 44% höher als bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die die gleiche Dosis (30 mg/Tag) erhielten, basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der Population.

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 hat sich gezeigt, dass die akute Verabreichung hoher Dosen von Amfetamin (*d*- oder *d*,*l*-) bei Nagetieren lang anhaltende neurotoxische Wirkungen hervorruft, einschließlich irreversibler Nervenfaserschäden. In definitiven Studien zur juvenilen Toxizität mit Lisdexamfetamindimesilat bei Ratten und Hunden waren jedoch keine nachteiligen Veränderungen des zentralen Nervensystems erkennbar. Die Bedeutung 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 in einer Studie zur Toxizität bei juvenilen Ratten auch die Fruchtbarkeit nach Beendigung einer Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat untersucht, wobei keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)

Schwarze Drucktinte
Schellack
Propylenglykol
Eisen(II,III)-oxid
Kaliumhydroxid

Farbstoffe der Kapselhülle
20 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
30 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)
40 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172), Brillantblau FCF (E 133)
50 mg: Indigocarmin (E 132)
60 mg: Indigocarmin (E 132)
70 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte mit einem kindergesicherten PP-Schraubdeckel.

Packungsgrößen: 10, 30, 90 oder 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertreiber
Ab**Z**-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89231 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lisdexamfetamin-ratiopharm 20 mg Hartkapseln
7007452.00.00

Lisdexamfetamin-ratiopharm 30 mg Hartkapseln
7007453.00.00

Lisdexamfetamin-ratiopharm 40 mg Hartkapseln
7007454.00.00

Lisdexamfetamin-ratiopharm 50 mg Hartkapseln
7007455.00.00

Lisdexamfetamin-ratiopharm 60 mg Hartkapseln
7007456.00.00

Lisdexamfetamin-ratiopharm 70 mg Hartkapseln
7007457.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel