▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elvanse 30 mg Hartkapseln
Elvanse 50 mg Hartkapseln
Elvanse 70 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Elvanse 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 30 mg Hartkapseln
Weißes, opakes Kapselunterteil und pinkfarbenes, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „30 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

Elvanse 50 mg Hartkapseln
Weißes, opakes Kapselunterteil und blaues, opakes Kapseloberteil und dem Aufdruck „S489“ und „50 mg“ mit schwarzer Drucktinte.

Elvanse 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 ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (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.

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen durchgeführt werden. Die Diagnose sollte anhand der DSM-IV-Kriterien oder der Leitlinien in ICD-10 gestellt werden und auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten basieren. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome stützen.

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. Eine therapeutische Gesamtstrategie umfasst in der Regel sowohl psychologische, pädagogische und soziale als auch pharmakotherapeutische Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung von Kindern 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. Die Lernfähigkeit kann unter Umständen beeinträchtigt sein.

Eine Behandlung mit Elvanse ist nicht bei allen Kindern mit ADHS indiziert, und der Entscheidung zur Anwendung dieses Arzneimittels muss eine sehr sorgfältige Einschätzung der Schwere und Chronizität der Symptome des Kindes in Bezug auf sein Alter sowie des Potenzials für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung vorausgehen.

Eine entsprechende pädagogische Betreuung ist essenziell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Die Anwendung von Elvanse 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 bei Kindern und/oder Jugendlichen begonnen werden.

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

Die Initialdosis beträgt 30 mg einmal täglich morgens.

Die Dosis kann in ungefähr wöchentlichen Abständen in Schritten von jeweils 20 mg erhöht werden. Elvanse 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.

Art der Anwendung
Elvanse kann mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Elvanse kann im Ganzen eingenommen werden; alternativ kann die Hartkapsel auch geöffnet und der gesamte Inhalt in einem Glas Wasser aufgelöst werden. Wenn sich im Kapselinhalt Pulverklumpen befinden, können diese im Wasser mit einem Löffel zerstoßen werden. Der Inhalt ist so lange zu rühren, bis er vollständig dispergiert ist. Der Patient sollte das gesamte Glas Wasser sofort trinken; es sollte nicht für später aufgehoben werden. Der Wirkstoff geht nach der Dispergierung vollständig in Lösung, nach dem Trinken kann ein Film mit den unwirksamen Bestandteilen im 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 Elvanse am nächsten Tag wieder aufgenommen werden. Die Einnahme am Nachmittag sollte wegen möglicher Schlafstörungen vermieden 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 Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4) umfassen.

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

Laufende Überwachung
Das Wachstum und 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 in einer graphischen Darstellung dokumentiert werden.
- Körpergröße, Gewicht und Appetit sollten mindestens alle sechs Monate anhand eines Wachstumsdiagramms 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 Elvanse überwacht werden.

Langzeitanwendung
Die medikamentöse Behandlung von ADHS kann über längere Zeit erforderlich sein. Der Arzt, der sich entschließt, Elvanse über längere Zeit (mehr als 12 Monate) anzuwenden, muss mindestens einmal jährlich den Nutzen von Elvanse neu bewerten, indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, vor-

zugsweise während der Schulferien, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Erwachsene
Eine Fortsetzung der Behandlung ins Erwachsenenalter kann bei Jugendlichen angemessen sein, deren Symptome bis ins Erwachsenenalter persistieren und die von der Behandlung eindeutig profitiert haben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kinder unter 6 Jahren
Elvanse darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen.

Ältere Patienten
Die Dexamfetamin-Clearance ist bei älteren Patienten vermindert, sodass eine Dosisanpassung erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt. Bei älteren Patienten fand sich kein Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und der Amfetamin-Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

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 Elvanse haben ein Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch, Abhängigkeit und Zweckentfremdung, welches von den Ärzten bei der Verordnung dieses Arzneimittels bedacht werden sollte. Patienten mit Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte sollten Stimulanzien nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Toleranz, extreme psychische Abhängigkeit und schwere soziale Störungen sind bei Missbrauch von Stimulanzien aufgetreten. Es liegen Berichte über Patienten vor, welche die Amfetamin-Dosierung auf das Vielfache der empfohlenen Dosierung erhöht haben; abruptes Absetzen nach längerfristiger hochdosierter Anwendung führt zu extremer Müdigkeit und depressiven Verstimmungen. Auch im Schlaf-EEG wurden Veränderungen festgestellt. Zu den Manifestationen einer chronischen Amfetamin-Intoxikation können schwere Dermatosen, ausgeprägte Schlafstörungen, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Persönlichkeitsveränderungen gehören. Die schwerste Manifestation einer chronischen Intoxikation ist die Psychose, die klinisch von Schizophrenie häufig nicht unterscheidbar ist.

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 alleine 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/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, 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 Elvanse ist kontraindiziert bei Patienten mit symptomatischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und auch bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

Kardiomyopathie
Bei chronischer Amfetamin-Anwendung wurde über Kardiomyopathie berichtet. Darüber wurde auch unter Elvanse 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 Elvanse wurde darüber berichtet. Stimulanzien können aggressives oder feindseliges Verhalten hervorrufen. Die Patienten sollten zu Beginn der ADHS-Be-

handlung 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 Unterdrückung des Wachstums (Längenwachstum und Gewicht)
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 Elvanse, +0,87 (1,102) kg unter Placebo und −1,36 (1,552) kg unter Methylphenidathydrochlorid.

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 Elvanse zu verordnen bzw. abzugeben.

Anwendung zusammen mit anderen Sympathomimetika
Elvanse sollte bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Erwachsenen
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer routinemäßigen Fortsetzung der Behandlung über das vollendete 18. Lebensjahr hinaus sind nicht erwiesen. Wenn die Behandlung nicht erfolgreich abgesetzt werden konnte, nachdem ein Jugendlicher das 18. Lebensjahr vollendet hatte, kann eine Fortsetzung der Behandlung ins Erwachsenenalter erforderlich sein. Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung dieser Erwachsenen sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, wobei dies jährlich erfolgen soll.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enzymhemmung *in vitro*
In vitro-Untersuchungen an Mikrosomen vom Menschen weisen auf eine geringfügige Hemmung von CYP2D6 durch Amfetamin und eine geringfügige Hemmung von CYP1A2, 2D6 und 3A4 durch einen oder mehrere Metaboliten hin. Obwohl die klinische Relevanz wahrscheinlich minimal ist, sollte diese Wechselwirkung bei der Anwendung von Arzneimitteln, welche über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, beachtet werden.

Substanzen, deren Blutspiegel von Elvanse beeinflusst werden können
Verzögert freigesetztes Guanfacin: In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie bewirkte die Anwendung von verzögert freigesetztem Guanfacin in Kombination mit Elvanse einen 19%igen Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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 (eine Ernährung mit einem hohen Anteil an Obst und Gemüse, ferner Harnwegsinfektionen und Erbrechen), die eine Ansäuerung des Urins bewirken, steigern die Ausscheidung von Amfetamin im Urin und verkürzen dessen Halbwertszeit. Natriumhydrogencarbonat und andere Substanzen sowie Zustände (Thiaziddiuretika, eine Ernährung mit einem hohen Anteil an tierischem Eiweiß, ferner Diabetes und respiratorische Azidose), die eine Alkalisierung des Urins bewirken, vermindern die Ausscheidung von Amfetamin im Urin und verlängern dessen Halbwertszeit.

Monoaminoxidasehemmer
Amfetamine sollten 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).

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
Es liegen keine hinreichenden und entsprechend kontrollierten Studien mit Elvanse bei Schwangeren vor. Dexamfetamin, der aktive Metabolit von Lisdexamfetamin, ist plazentagängig.

Lisdexamfetamindimesilat hatte 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.

Sobald Mädchen zu menstruieren beginnen, sollte der Arzt mit ihnen über die Behandlung mit Elvanse sprechen. Elvanse sollte in der Schwangerschaft nur angewendet wer-

den, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit
Amfetamine werden in die Muttermilch abgegeben. Elvanse darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Amfetamin hat in einer Studie an Ratten keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Elvanse auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Elvanse kann Schwindel, Schläfrigkeit und Sehstörungen, einschließlich Akkommodationsschwierigkeiten, Diplopie 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 und 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 Elvanse 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 und Gewichtsabnahme.

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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schlafstörungen
Umfasst Schlaflosigkeit, Ein- und Durchschlafstörungen.

Gewichtsabnahme
In einer 4-wöchigen kontrollierten Studie mit Elvanse 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 Elvanse 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 waren mit einem größeren Gewichtsverlust verbunden. Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren, die Elvanse

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	Nicht bekannt	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	Gelegentlich	Gelegentlich
	Tic	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Affektlabilität	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Dysphorie	Gelegentlich	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Euphorie	Nicht bekannt	Gelegentlich	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Zähneknirschen	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Dermatillomanie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Psychotische Episoden	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
	Manie	Gelegentlich	Nicht bekannt	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	Nicht bekannt	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Gelegentlich	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Mydriasis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Kinder (6 bis 12 Jahre)	Jugendliche (13 bis 17 Jahre)	Erwachsene
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Kardiomyopathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
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	Häufig	Häufig
	Oberbauchschmerzen	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 Unterhautzellgewebes	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	Reizbarkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Müdigkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Zerfahrenheit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Fieber	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Untersuchungen	Blutdruckanstieg	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	*Gewichtsabnahme	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig

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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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.

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 Elvanse berücksichtigt werden.

Zu den Manifestationen einer akuten Überdosierung mit Amfetaminen gehören Unruhe, Tremor, Hyperreflexie, beschleunigte Atmung, Verwirrtheit, Neigung zu tätlichen Übergriffen, 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.

Die Behandlung einer akuten Amfetamin-Intoxikation ist im Wesentlichen symptomatisch und beinhaltet Magenspülung, die Gabe von Aktivkohle und eines Abführmittels sowie Sedierung. Die Erfahrungen mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse reichen nicht aus, um diesbezüglich eine Empfehlung auszusprechen. Durch Ansäuerung des Urins wird die Ausscheidung von Amfetamin erhöht; es wird jedoch angenommen, dass sich dadurch beim Vorliegen von Myoglobinurie das Risiko für akutes Nierenversagen erhöht. Beim Auftritt eines akuten starken Bluthochdrucks als Komplikation einer Amfetamin-Überdosierung wurde die intravenöse Gabe von Phentolamin vorgeschlagen. Jedoch stellt sich in der Regel ein gradueller Blutdruckabfall ein, wenn eine ausreichende Sedierung erreicht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Elvanse 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 Elvanse in der Behandlung von ADHS wurden in drei kontrollierten Studien bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren, einer kontrollierten Studie bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren, drei kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) und 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse signifikant höher ($p < 0{,}001$) als unter Placebo. Der Endpunkt dieser Studie ist in Tabelle 1 definiert. Die Ergebnisse waren unter Elvanse 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.

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

	Lisdexamfetamin-dimesilat	Placebo	Methylphenidat-hydrochlorid
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“)

Neben einem Rückgang der Symptome belegen die Studien für Elvanse 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 Elvanse eine Verbesserung (definiert als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) auf, gegenüber 14,2 % unter Placebo ($p < 0{,}001$).

Unter Elvanse 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). Elvanse wies dabei eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung gegenüber Baseline auf (Elvanse: 9,4 versus Placebo −1,1), mit einem mittleren Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 10,5 ($p < 0{,}001$).

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 Elvanse (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 und der klinischen Beurteilung eine optimale Dosis erreicht war. Bei den mit Elvanse 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 Elvanse-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 Elvanse-Gruppe – 26,1 und in der Atomoxetin-Gruppe – 19,7; der Unterschied zwischen den Gruppen lag bei – 6,4.

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 Elvanse 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 Elvanse-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 Elvanse 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.

Erwachsene
Die Wirksamkeit von Elvanse zur Behandlung von ADHS wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen an 420 erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren, welche die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten, nachgewiesen. Für alle Elvanse-Dosen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der ADHS-Symptome im Vergleich zu Placebo, welche durch den Prüfarzt anhand des Gesamtscores der ADHS-RS mit Fragestellungen für Erwachsene vorgenommenen Beurteilung gezeigt werden konnte. Die Behandlung mit Elvanse bewirkte eine signifikante Reduktion des Ausmaßes der funktionalen Einschränkung, gemessen als Verbesserung auf der CGI-I-Schätzskala im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus wurde die Aufrechterhaltung der Wirkung in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzstudie belegt, in die Erwachsene (n = 123) aufgenommen wurden, welche die DSM-IV-Kriterien für ADHS erfüllten und welche bei der Aufnahme in die Studie seit mindestens 6 Monaten mit Elvanse behandelt worden waren. Ein signifikant geringerer Anteil der mit Elvanse behandelten Patienten erfüllte in der doppelblinden randomisierten Absetzphase die Rezidivkriterien (8,9 %) als unter Placebo (75,0 %). Rezidiv war definiert als ein ≥ 50%iger Anstieg des ADHS-RS-IV-Gesamtscores gegenüber der Randomisierung und eine Zunahme des CGI-S-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem CGI-S-Score bei Randomisierung.

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 Elvanse 70 mg Hartkapseln 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 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 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 vergleichbar. Sämtliche nach oraler Gabe beobachteten Unterschiede bei der Kinetik sind auf Unterschiede bei der Dosierung auf mg/kg-Basis zurückzuführen.

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 Elvanse.

In einer Studie an 47 Personen ab 55 Jahren betrug die Amfetamin-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). Die verminderte Amfetamin-Clearance scheint nicht mit der anhand der Kreatinin-Clearance gemessenen Nierenfunktion zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Nach wiederholter Verabreichung von Lisdexamfetamindimesilat an juvenile Ratten und Hunde wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung des Nervensystems oder die Fortpflanzungsfunktion beobachtet.

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 Elvanse wurden keine vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Kapselhülle
Elvanse 30 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)

Elvanse 50 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E133)

Elvanse 70 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Brillantblau FCF (E133)
Erythrosin (E127)

Schwarze Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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.

Packungsgröße: 30 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.
Hampshire International Business Park
RG24 8EP Chineham, Basingstoke,
Hampshire
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Elvanse 30 mg Hartkapseln
86155.00.00

Elvanse 50 mg Hartkapseln
86156.00.00

Elvanse 70 mg Hartkapseln
86157.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

19.11.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt