

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lisdex-Aristo 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Lisdexamfetamindimesilat, entsprechend 2,95 mg Dexamfetamin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219), 0,1 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217) und 100 mg Propylenglycol (E 1520).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel 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-Kriterien oder der Leitlinien in ICD 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 Lisdex-Aristo 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 vorgehen.

Eine entsprechende pädagogische Betreuung ist essenziell und psychosoziale Maßnahmen sind im Allgemeinen notwendig. Die Anwendung von Lisdexamfetamin 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.

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 Abschnitte 4.3 und 4.4) umfassen.

Wie bei anderen Stimulanzien ist das Potenzial für Missbrauch, Fehlgebrauch oder Zweckentfremdung von Lisdex-Aristo 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 Lisdex-Aristo überwacht werden.

Dosierung

Die Dosierung ist nach den therapeutischen Erfordernissen und dem Ansprechen des Patienten individuell einzustellen. Zu Beginn der Behandlung mit Lisdex-Aristo 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. Lisdex-Aristo 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

Lisdex-Aristo ist ausschließlich zum Einnehmen bestimmt.

Lisdex-Aristo kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Eine graduierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Press-In Bottle Adapter (PIBA) werden mit dem Produkt mitgeliefert. Siehe Abschnitt 6.6 für Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels.

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

Langzeitanwendung

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

Lisdex-Aristo darf nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lisdex-Aristo 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 abgegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR 15 bis <30 ml/min/1,73 m² oder CrCl <30 ml/min) verminderten Clearance sollte bei diesen Patienten eine Höchstdosis von 50 mg/Tag (5 ml/Tag) nicht überschritten werden. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte eine weitere Dosisreduktion erwogen werden. Lisdexamfetamin und Dexamfetamin sind nicht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
 Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Studien durchgeführt.

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 Lisdexamfetamin-dimesilat 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 Herz-erkrankungen

Kinder und Jugendliche: Bei Kindern und Jugendlichen, darunter solchen mit strukturellen Herzanomalien oder anderen schwerwiegenden Herzkrankungen, wurde unter der Anwendung von ZNS-Stimulanzien über plötzliche Todesfälle berichtet. Obwohl manche schwerwiegenden Herzkrankungen 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 Herzkrankungen, 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 Herzkrankungen 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 Herzkrankung oder Elektrolytstörung. Die Anwendung von Lisdex-Aristo 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 Lisdexamfetamin-dimesilat 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 Herzkrankungen 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 Herzkrankung 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 Lisdexamfetamin-dimesilat 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 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 betrug die mittlere (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.

Krampfanfälle

Klinisch spricht einiges dafür, dass Stimulanzien bei Patienten mit anamnestic bekannten Krampfanfällen, bei Patienten mit bekannten EEG-Auffälligkeiten ohne Krampfanfälle in der Anamnese und sehr selten auch bei Patienten ohne anamnestic 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 Lisdexamfetamindimesilat zu verordnen bzw. abzugeben.

Anwendung zusammen mit anderen Sympathomimetika

Lisdexamfetamindimesilat sollte bei Patienten, die andere Sympathomimetika anwenden, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Erwachsenen

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.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Lisdex-Aristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219) und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217), welche Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

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 Amfet-

amin 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 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 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).

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 wäh-

rend 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.

Sobald Mädchen zu menstruierten beginnen, sollte der Arzt mit ihnen über die Behandlung mit Lisdexamfetamindimesilat sprechen. Dieses Arzneimittel 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. Lisdex-Aristo 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 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 Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind alle Nebenwirkungen auf der Grundlage von klinischen Studien und Spontanmeldungen dargestellt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$);

sehr selten ($< 1/10000$); 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 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 Per-

Tabelle 1: Nebenwirkungen auf der Grundlage klinischer Studien und Spontanmeldungen

| 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 | |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Kinder (6 bis 12 Jahre) | Jugendliche (13 bis 17 Jahre) | Erwachsene |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------|
| 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 |

zentilen während der Ausgangssituation (Baseline) (n=271) und nach 12 Monaten (n=146) betragen 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) betragen 66,0 bzw. 61,5.

Sorgfältige Gewichtskontrollen bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jah-

ren), 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 verlangsamt. Die durchschnittlichen Perzentilen des Körpergewichts mit Standardabweichungen (SD) bei Baseline (n=314) und nach 24 Monaten (Woche 104, n=189) betragen 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) betragen 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, 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.

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: Psychoanaleptika; 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-Schätzska 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 $\geq 30\%$ 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 2 auf Seite 7 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 Schätzska 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).

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.

Tabelle 2: Therapieergebnisse in der Studie SPD489-325 am Endpunkt¹ (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“)

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 morgentlichen 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 ADHS-RS-IV-Gesamtscores gegenüber Baseline in der Lisdex-

amfetamindimesilat-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 (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 Titrationphase mit verbindlich vorgege-

bener 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 ADHS-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 3 auf Seite 8).

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, placebo-kontrollierten, 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 $\geq 50\%$ 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).

Tabelle 3: 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 (0/0) ^[c] Keine Besserung (0/0) ^[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 (SE) ^[a] (95% KI) ^[a] Effektstärke ^[b] p-Wert | Nicht zutreffend | -8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 <0,0001 | -5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 <0,0001 |
| Maßgebender sekundärer Endpunkt CGI-I | | | | | |
| | Analysierte Patienten (n) | | 106 | 210 | 216 |
| | Besserung (0/0) ^[c] Keine Besserung (0/0) ^[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

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Lisdexamfetamindimesilat 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 Lisdexamfetamindimesilat-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 Lisdexamfetamindimesilat 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 Lisdexamfetamindimesilat behandelt worden waren. Ein signifikant geringerer Anteil der mit Lisdexamfetamin-

dimesilat behandelten Patienten erfüllte in der doppelblinden randomisierten Absetzphase die Rezidivkriterien (8,9 %) als unter Placebo (75,0 %). Rezidiv war definiert als ein $\geq 50\%$ 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 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 Kapseln 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 Kapsel 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 Lisdexamfetamindimesilat.

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 m² 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 Lisdexamfetamin 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 Stimulanziengebe 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

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 219)
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 217)
Propylenglycol (E 1520)
Saccharin-Natrium (Ph.Eur.)
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Anbruch 30 Tage haltbar.

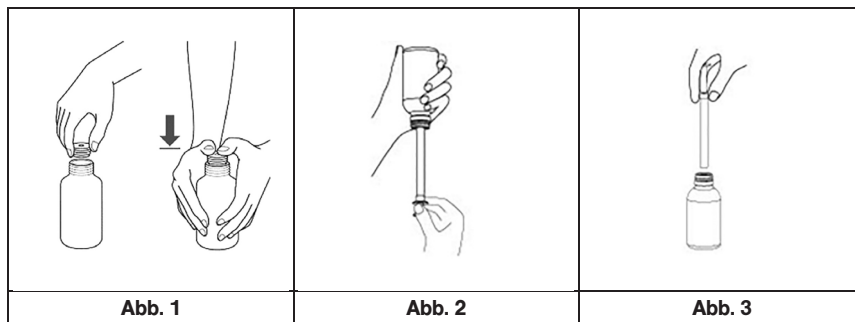
6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung

Braunglasflasche oder bernsteinfarbene PET-Flasche mit kindergesichertem und manipulationssicherem Kunststoffverschluss, die 100 ml Lösung zum Einnehmen enthält.

Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Applikator mit CE 0124-Kennzeichnung) und ein Kunststoffadapter,



der sowohl auf die Flasche als auch auf die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen passt (Press-In Bottle Adapter), sind ebenfalls enthalten. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat ein Volumen von 8 ml und eine 0,1 ml-Graduierung bis zur maximalen Tagesdosis von 7 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um die Flasche zu öffnen und die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden:

- Die Flasche ist mit einem kindergesicherten, manipulationssicheren Verschluss versehen und sollte wie folgt geöffnet werden:
 - Den Kunststoffschraubverschluss nach unten drücken und ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn drehen.
 - Die abgeschraubte Kappe entfernen.
- Die Flasche öffnen und beim ersten Gebrauch den Press-In Bottle Adapter (PIBA) in den Flaschenhals fest einsetzen (Abb. 1).
- Der Kolben der Applikationsspritze sollte sich in der untersten Position befinden, um den Luftüberschuss zu entfernen.
- Die Applikationsspritze fest in den Adapter einführen.
- Die Flasche sollte zum Befüllen der Applikationsspritze auf den Kopf gedreht werden. Während man die Applikationsspritze festhält, zieht man den Kolben vorsichtig nach unten und das Arzneimittel bis zur richtigen Markierung auf der Applikationsspritze auf (Abb. 2).
- Die Flasche sollte wieder aufrecht gedreht werden, und die gefüllte Applikationsspritze muss durch vorsichtiges Drehen aus dem Adapter entfernt werden (Abb. 3).
- Die gefüllte Applikationsspritze in aufrechter Position aus der Flasche entfernen.
- Die Applikationsspritze in ein Glas Wasser, Cola oder Fruchtsaft oder direkt in den Mund des Patienten leeren, indem der obere Ring nach unten geschoben wird. Die Lösung soll unverzüglich getrunken werden; Tee sollte nicht zur Verdünnung der Lisdexamfetamin-Lösung verwendet werden, da nach Verdünnung dieses Arzneimittels mit Tee eine Inkompatibilität beobachtet wurde. Jegliches Mischen außerhalb der Empfehlungen liegt in der Verantwortung des Gesundheitsfachpersonals oder des Anwenders.

- Nach Gebrauch muss der Flaschen- deckel wieder aufgesetzt werden, wobei der Adapter an Ort und Stelle bleibt.
- Die orale Applikationsspritze sollte nach jedem Gebrauch mit kaltem oder warmem Wasser gespült und gereinigt und vollständig getrocknet werden, bevor sie erneut verwendet wird.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7006963.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin