

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse<sup>®</sup>)*

Shire Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	18
Tabelle 2-A: Pharmakokinetische Eigenschaften von D-Amphetamin nach Behandlung mit LDX und von intaktem LDX in Kindern mit ADHS.....	13
Tabelle 2-B: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen LDX und IR D-Amphetamin im Rattenmodell .....	14
Tabelle 2-C: Überblick pharmakodynamische Eigenschaften .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Chemische Struktur und Hydrolyse von Lisdexamfetamindimesilat .....	7
Abbildung 2.: Vergleich der Effekte der Verabreichung von D-Amfetamin und Lisdexamfetamin auf die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Striatum und die motorische Aktivität von frei laufenden Ratten. ....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung
AMP	Amphetamin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATX	Atomoxetin
C <sub>max</sub>	Spitzenplasmaspiegel
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
DSM-IV-TR	diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, 4. Auflage ( <i>engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition</i> )
ER	Verzögerte Freisetzung ( <i>engl. extended release</i> )
ip	intraperitoneal
IR	Sofortige Freisetzung ( <i>engl. immediate release</i> )
iv	intravenös
LDX	Lisdexamfetamindimesilat
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase-Hemmer ( <i>engl. monoamine oxidase inhibitor</i> )
MPH	Methylphenidat
NA	Noradrenalin
NCCMH	National Collaborating Centre for Mental Health
NET	Noradrenalin-Transporter ( <i>engl. norepinephrine transporter</i> )
PFK	präfrontaler Kortex
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung ( <i>engl. standard deviation</i> )
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ( <i>engl. Selective serotonin reuptake inhibitor</i> )
T <sub>max</sub>	Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels
ZNS	zentrales Nervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lisdexamfetamindimesilat (LDX)
<b>Markenname:</b>	Elvanse®
<b>ATC-Code:</b>	N06BA12

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

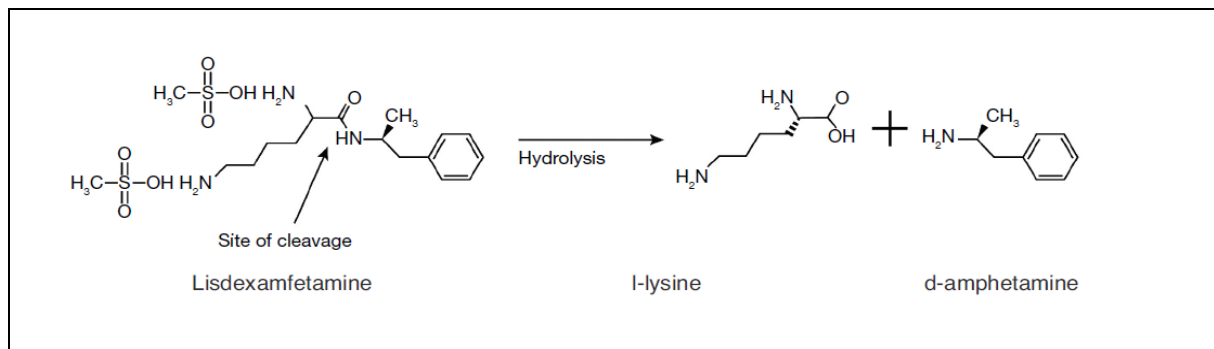
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09702407	86155.00.00	30mg	30 Stück
09702413	86156.00.00	50mg	30 Stück
09702436	86157.00.00	70mg	30 Stück

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### Wirkmechanismus Lisdexamfetamin

Lisdexamfetamindimesilat (2S)-2,6-Diamino-N-[(1S)-1-Methyl-2-Phenylethyl]Hexanamid Dimethansulfonat ist das Prodrug eines zentralnervös wirksamen Psychostimulans, das aus der pharmakologisch inaktiven Vorstufe enzymatisch gebildet wird. Die Wirkweise basiert auf einem Eingriff in den Neurotransmitter-Haushalt mit einer überwiegend noradrenergen und dopaminergen und zu geringerem Teil auch serotonergen Komponente. Der Wirkstoff wird zur Behandlung von ADHS eingesetzt. Er wird als wasserlösliches Pulver in Kapselform zur oralen Gabe in einer einmaligen Tagesdosierung von 30, 50 und 70mg angeboten (Shire 2013b). LDX ist das erste Stimulanz, das als Prodrug (pharmakologisch inaktive Vorstufe) entwickelt wurde, wobei Dextroamphetamin (D-Amphetamin) kovalent an die natürlich vorkommende Aminosäure L-Lysin gebunden ist. LDX wird nach enteraler Resorption im Blut, nach neuesten Erkenntnissen in den Erythrozyten, hydrolysiert (Goodman 2010; Pennick 2010; Shire 2013a). Das resultierende pharmakologisch aktive D-Amphetamin ist ein nicht katecholamines Sympathomimetikum mit ZNS-stimulierender Wirkung, das vor allem über eine Steigerung der Freisetzung, indirekt aber auch durch eine Hemmung der Wiederaufnahme, einen Anstieg der Konzentration der Katecholamine, Dopamin und Noradrenalin, im synaptischen Spalt auslöst (Heal et al. 2009).



Quelle: (Krishnan und Zhang 2008)

Abbildung 1: Chemische Struktur und Hydrolyse von Lisdexamfetamindimesilat

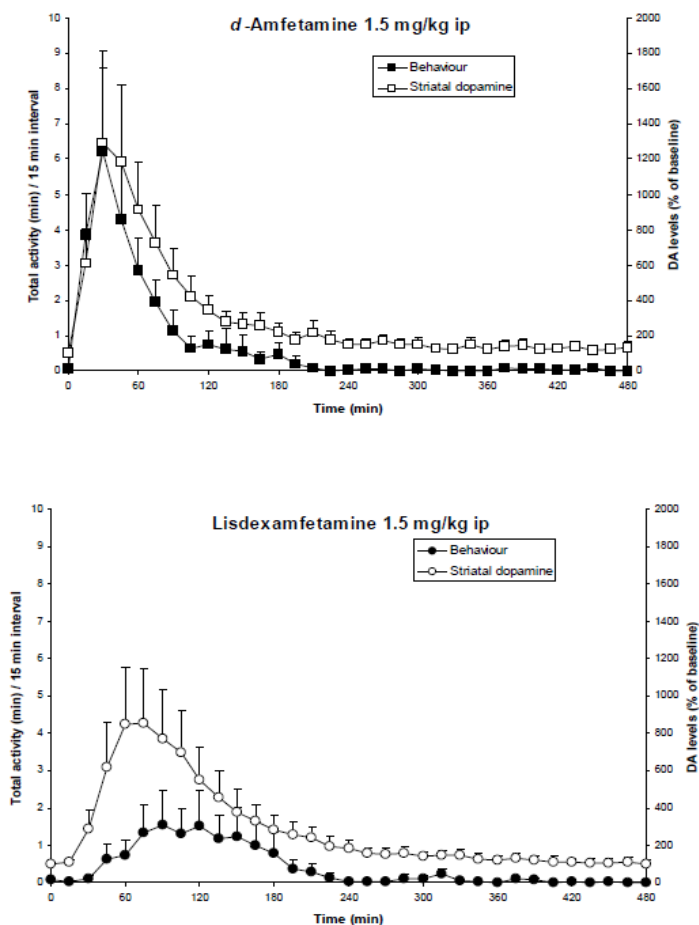
Wirkstoffe, die in den zentralnervösen Neurotransmitterstoffwechsel eingreifen, werden schon seit Jahrzehnten zur Behandlung der ADHS eingesetzt, da bei dieser Störung von einer Fehlregulation des katecholaminergen Systems im Gehirn ausgegangen wird (Arnsten und Dudley 2005; Durston 2003; Pliszka 1991; Russell et al. 2005). Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurden anatomische und funktionelle Veränderungen bei ADHS Patienten nachgewiesen, die mit einer Reduktion der dopaminergen Funktionen in den dopaminreichen Gehirnarealen wie dem präfrontalen Kortex, dem Striatum und dem Pallidum einhergehen (Castellanos et al. 1996; Cortese und Castellanos 2012; Ernst et al. 1998; Sieg et al. 1995). Die rechten präfrontalen und die parietalen Bereiche sind in die Erhaltung der Aufmerksamkeit involviert, wie mit bildgebenden Verfahren und neuropsychologischen Untersuchungen gezeigt wurde (Grahn und Manly 2012). Die Abgabe der Neurotransmitter Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) im präfrontalen Kortex wird mit dem Wachheitszustand eines Individuums assoziiert, wobei ein Zusammenhang zwischen vermindertem Wachheitszustand und einem niedrigen extrazellulären Spiegel an Katecholaminen und vice versa postuliert wird. Bei Patienten mit verminderter Aktivität der Dopamin  $\beta$ -Hydroxylase, dem Enzym der NA-Synthese, beobachtete man eine geringere Aufmerksamkeit (Arnsten und Pliszka 2011). Patienten mit Läsionen im PFK zeigten ein geringeres Konzentrations- und Organisationsvermögen, und sie hatten Probleme, aufmerksam zu sein (Thompson-Schill et al. 2002; Wilkins et al. 1987). Stimulanzen in geringer Dosierung verbesserten die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen sowohl bei ADHS Patienten als auch in der Kontrollgruppe (Arnsten 2006). Diese Zusammenhänge können erklären, warum bei ADHS durch Modulierung des katecholaminergen Systems therapeutische Wirkungen erzielt werden.

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass der aktive Metabolit von LDX die synaptische Verfügbarkeit von Katecholaminen im Wesentlichen durch folgende Mechanismen beeinflusst: 1) Freisetzung der Monoamine aus intrazellulären Vesikeln des präsynaptischen Neurons mit reversen Monoamintransport durch den Wiederaufnahmetransporter in den synaptischen Spalt; 2) Hemmung der Katecholaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt durch Kompetition mit den Monoaminen am Wiederaufnahmetransporter; 3) Hemmung



der Monoaminoxidase (MAO) und damit des Monoaminabbaus (Heal et al. 2009; Heal et al. 2008; Heal et al. 2011).

In vivo wurden an frei beweglichen Ratten die Effekte nach i.p. Gabe von LDX im Vergleich mit einer äquivalenten Dosis seines aktiven Metaboliten D-Amfetamin auf die striatale Dopaminfreisetzung und Bewegungsaktivität untersucht (Rowley et al. 2012). Hierbei konnten klinisch bedeutende Unterschiede zwischen dem Prodrug LDX und seinem Metaboliten dargestellt werden. Im Vergleich zu Dexamfetamin bewirkte LDX einen geringeren, aber nachhaltigeren Anstieg des striatalen Dopaminefflux und verursachte auch eine bedeutende geringere lokomotorische Aktivität (Abbildung 2). Die Studie belegt zudem die Dosiabhängigkeit der pharmakodynamischen Wirkungen von LDX. In diesem Tiermodell bestimmte pharmakokinetische und –dynamische Parameter sind für LDX und das daraus freigesetzte D-Amphetamin in Tabelle 2-B vergleichend zusammengefasst.



Quelle: (Rowley et al. 2012)

Abbildung 2.: Vergleich der Effekte der Verabreichung von D-Amfetamin und Lisdexamfetamin auf die extrazelluläre Konzentration von Dopamin im Striatum und die motorische Aktivität von frei laufenden Ratten.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

LDX ist ein langwirksames Medikament, bei dem nach Einmaldosierung die Wirkung den ganzen Tag über anhält. Die klinische Wirksamkeit von LDX auf das Verhalten von Kindern mit ADHS konnte in Studien bis zu den letzten Messpunkten bei 12 bzw. 13 Stunden nachgewiesen werden (Biederman et al. 2007; Wigal et al. 2009).

Nach oraler Gabe wird Lisdexamfetamindimesilat (LDX) im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert (Pennick 2010). Im Unterschied zu anderen Stimulanzien ist die Resorption von LDX nicht pH-empfindlich und im Allgemeinen unabhängig von einer Mahlzeit (Haffey et al. 2009). Untersuchungen an einer kleinen Gruppe von Kindern von 6 bis 12 Jahren zeigten eine geringe interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer Parameter nach oraler Einnahme von LDX (Boellner et al. 2010). Die Konversion von LDX mit Freisetzung des aktiven Metaboliten Dexamfetamin erfolgt im Blutstrom durch ein Erythrozyten-gebundenes, bisher noch nicht identifiziertes Enzym (Shire 2013b). Bei Kindern mit ADHS wurde die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) des Prodrugs LDX im Mittel bereits nach einer Stunde erreicht, die T<sub>max</sub> des aktiven Metaboliten betrug im Mittel hingegen 3,5 Stunden nach Einmalgabe (vgl. Tabelle 2-A) (Boellner et al. 2010; Shire 2013b) bzw. nach Mehrfachgabe von 70 mg im Median 4,5 Stunden (Biederman et al. 2007). Dies belegt die verzögerte Freisetzung des aktiven Metaboliten aus dem Prodrug. Die während der enzymatischen Spaltung von LDX entstehende Menge an L-Lysin ist ohne pharmakologische Aktivität (Pennick 2010).

Lisdexamfetamin wird nicht durch Cytochrom P-450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert (Shire 2013b). LDX selbst hemmt Cytochrom P-450 nicht signifikant, was nahelegt, dass LDX nur ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten besitzt (Krishnan und Moncrief 2007).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Neben Elvanse® sind in Deutschland für die Behandlung der ADHS die Stimulanzien Methylphenidat und D-Amphetamin (Drittlinien-Therapie) und das Nichtstimulanz Atomoxetin als Fertigpräparate zugelassen. Obwohl alle Substanzen letztlich zu einer erhöhten synaptischen Verfügbarkeit der Katecholamine im PFK und Striatum führen, unterscheiden sie sich hinsichtlich der molekularen Mechanismen, der Rezeptoraffinität und Wirkpotenz, der klinischen Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen (Goodman 2010; Heal et al. 2009; Heal et al. 2008; Heal et al. 2011). Unterschiede hinsichtlich An- und Abfluten der Substanz im ZNS und der Wirkdauer können Auswirkungen auf die Therapieführung und –adhärenz haben.

### Wirkmechanismus von Methylphenidat

Methylphenidat (MPH) ist ein ZNS-Stimulanz, das einen Anstieg der Katecholamine im synaptischen Spalt primär durch Hemmung des Noradrenalin- (NET) und des Dopamin-Transporters bewirkt (DAT) (Heal et al. 2009; Heal et al. 2008; Heal et al. 2011). MPH ist ungefähr vergleichbar potent in Bezug auf die Wiederaufnahmehemmung beider Katecholamine, wobei das D-Enantiomer jedoch weitaus potenter als das L-Enantiomer ist. Für die Erklärung des potenten Effektes von MPH auf den Dopaminefflux in Striatum und N. accumbens wurde zudem postuliert, dass sich MPH als inverser Agonist am DAT verhält und die Richtung des DA-Transports umkehrt (Heal et al. 2011). Die molekularen Grundlagen für die Heterogenität im therapeutischen Ansprechen auf MPH sind unbekannt (Kambeitz et al. 2013). Die Nebenwirkungen von MPH sind typisch für Psychostimulanzien (Heal et al. 2011).

### Wirkmechanismus von Atomoxetin

Bei Atomoxetin (ATX) handelt es sich um ein Nichtstimulanz, das vor allem die Wiederaufnahme von NA und DA durch selektive Hemmung des NET im präfrontalen Kortex beeinflusst. Die Affinität zum NET ist im Vergleich zum DAT 290-fach höher (Hammerness et al. 2009). Im Unterschied zu den Stimulanzien ist der Effekt auf den Katecholaminefflux geringer, langsamer im Anstieg und zeigt einen Ceiling-Effekt (Heal et al. 2011). Die pharmakologischen Daten von ATX sind vergleichend in Tabelle 2-C zusammengefasst (verändert nach Heal et al. 2011). Der durch Oxidation entstehende aktive Metabolit 4-Hydroxyatomoxetin hemmt NET ebenso potent wie ATX und besitzt zudem eine inhibitorische Komponente für den Serotonin-Transporter (Lilly Deutschland GmbH 2011).

Nach oraler Einnahme erreicht ATX nach 1-2 Stunden seine maximale Plasmakonzentration. Die Metabolisation von ATX erfolgt über die Leber. Im Gegensatz zu LDX sind am Metablismus von ATX Cytochrom P450-Isoenzyme beteiligt, hauptsächlich handelt es sich dabei um Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) (Banaschewski et al. 2008; Hammerness et al. 2009). Bei Individuen, die aufgrund eines weniger stark ausgeprägten CYP2D6, bspw. vorkommend bei etwa 7% der kaukasischen Bevölkerung, als schwache Metabolisierer einzuordnen sind, wurden bis zu 5-fach höhere Spitzenwerte von ATX und bis zu 10-fach höhere Plasmakonzentrationen im Vergleich zur restlichen Bevölkerung festgestellt. Leberdysfunktionen sind somit bei der Dosierung von ATX zu berücksichtigen und können zum Ausschlusskriterium werden (Hammerness et al. 2009).

Klinische Studien deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von ATX geringer als die stimulierender Substanzen ist (Lilly Deutschland GmbH 2011). Die Nebenwirkungen sind unter anderem Schläfrigkeit, Müdigkeit und trockener Mund, und sie treten mit ähnlicher Inzidenzrate auf wie die Nebenwirkungen von MPH und AMP. ATX gilt jedoch bei Patienten mit bestimmten Ko-Morbiditäten wie Angstzuständen, Depressionen, Ticks und Tourette-Syndrom als Therapie erster Wahl. Leitlinien des National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) empfehlen bei der Behandlung mit ATX, die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich Reizbarkeit, Unruhe, suizidaler Gedanken und weiteren ungewöhnlichen Verhaltensänderungen, vor allem nach einer Dosisanpassung, zu beobachten

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009). ATX ist ohne Suchtpotential und daher bei Patienten mit Suchtgefährdung oder einer Drogenmissbrauchsvorgeschichte geeignet (Lilly Deutschland GmbH 2011). In der klinischen Praxis und entsprechend den Leitlinienempfehlungen hat sich Atomoxetin als Zweitlinientherapeutikum in Deutschland etabliert.

Wirkmechanismus von D-Amphetamin

In Deutschland ist das Fertigarzneimittel Dexamfetaminhemisulfat (Attentin®) als Drittlinien-Therapie bei therapierefraktärer ADHS für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren zugelassen, wenn sie auf eine ausreichend lange Behandlung mit Methylphenidat und Atomoxetin in maximaler und verträglicher Dosis nicht ansprechen (Medice Arzneimittel 2012). Die Fachinformation enthält einen Warnhinweis bezüglich des hohen Missbrauchs- und Abhängigkeitspotentials. D-Amphetamin spielt in der deutschen Versorgungsrealität kaum eine Rolle.

D-Amphetamin ist das potentere der beiden Isomere des Amphetamins und wird therapeutisch bei ADHS eingesetzt (Heal et al. 2011). Im Unterschied zu Atomoxetin und ähnlich MPH zeigt D-Amphetamin keinen Ceiling-Effekt. Grundlegende pharmakologische Unterschiede zwischen LDX und D-Amphetamin lassen sich aus der Prodrug-Eigenschaft von LDX ableiten und wurden am Tiermodell mittels Mikrodialysetechnik eindrucksvoll belegt (Rowley et al. 2012). Die Effekte von IR („immediate release“) D-Amphetamin auf die Dopaminfreisetzung im Striatum der Versuchstiere sowie die Änderungen in der Bewegungsaktivität sind in Tabelle 2-B (Daten entnommen aus Rowley et al. 2012) im Vergleich zu LDX dargestellt. IR D-Amphetamin erlangte nach intraperitonealer (ip) Injektion die C<sub>max</sub> nach 15 Minuten, gefolgt von einem relativ steilen Abfall, während für LDX die C<sub>max</sub> des intakten Prodrugs zwar auch mit 15 Minuten bestimmt wurde, die C<sub>max</sub> seines aktiven Metaboliten aber erst nach 30 bzw. 60 Minuten (1,5mg/kg und 5mg/kg ip). Während IR D-Amphetamin (1,5 mg/kg ip) sofort einen Dopaminefflux auslöst und das Maximum der Dopaminfreisetzung bereits nach 30 Minuten erreicht wird, beginnt nach LDX-Gabe der Anstieg verzögert nach 15 Minuten und erreicht dosisabhängig das Maximum der striatalen Dopaminkonzentration bei 75 bzw. 60 Minuten (1,5 mg/kg und 5mg/kg ip). Der maximale Anstieg in der Bewegungsaktivität wird bei IR D-Amphetamin bei 30 Minuten gemessen und fällt rasch ab, während für die niedrigere Dosierung des LDX das Maximum erst bei 90 bis 120 Minuten und für die höhere Dosierung bei 75 Minuten eintritt und langsamer zurückgeht (Rowley et al. 2012). Insgesamt lassen sich somit die im Rattenmodell dargestellten pharmakologischen Unterschiede, insbesondere hinsichtlich Wirkungslatenz, Wirkdauer und Abklingen der Wirkung, auf die Prodrug-Eigenschaften von LDX zurückführen.

Missbrauchspotenzial

Prinzipiell besteht für alle ZNS-Stimulanzen ein Missbrauchspotenzial. Dieses unterscheidet sich jedoch sowohl zwischen als auch innerhalb der verschiedenen Stoffgruppen, u.a. in

Abhängigkeit vom Wirkmechanismus, insbesondere aber auch in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik und dem Anflutungsverhalten im ZNS.

In einer Studie mit Erwachsenen, die bereits durch Substanzmissbrauch von Stimulanzien aufgefallen waren, wurde eine signifikant höhere Missbrauchsneigung nach intravenös verabreichtem IR D-Amphetamin gegenüber Placebo bestimmt, während intravenös verabreichtes LDX in therapeutischer Dosis verglichen mit Placebo keinen signifikanten Unterschied zeigte (Jasinski und Krishnan 2009).

In einer 10.000 erwachsene Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren umfassenden US-Stichprobe war - verglichen mit anderen ZNS-Stimulanzien - die Rate an missbräuchlicher Anwendung für LDX am geringsten, gefolgt - in ansteigender Reihenfolge - von ER MPH, ER DL-Amphetamin, IR MPH, und schließlich IR DL-Amphetamin mit der höchsten Missbrauchsrate (Cassidy et al. 2012). Diese Studiendaten untermauern ein vergleichsweise geringes Missbrauchs- und Suchtpotential von LDX und sind wahrscheinlich auf die Hydrolyse des Prodrugs zurückzuführen, die eine verzögerte Freisetzung des aktiven Metaboliten mit einem langsameren Anfluten zur Folge hat.

Auf der Basis von US-Verschreibungsdaten wurde die missbräuchliche Anwendung von Stimulanzien anhand von Spontanmeldungen bei Giftnotrufzentralen im Zeitraum von 2007 bis 2011 ausgewertet. Es wurde berichtet, dass das Missbrauchspotential von ER Amfetamin und LDX dem von ER MPH in etwa vergleichbar und als gering anzusehen ist (Sembower et al. 2013).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-A: Pharmakokinetische Eigenschaften von D-Amphetamin nach Behandlung mit LDX und von intaktem LDX in Kindern mit ADHS

Pharmakokinetische Parameter	D-Amphetamine aus LDX 30 mg*	D-Amphetamine aus LDX 70 mg*	Intaktes LDX 70mg*
Cmax (ng/ml), Mittelwert ± SD	53,2 ± 9,62	134 ± 26,1	89,5 ± 38,5
Tmax (Stunden), Mittelwert ± SD	3,41 ± 1,09	3,46 ± 1,34	1,07 ± 0,17
Halbwertszeit (Stunden), Mittelwert ± SD	8,90 ± 1,33	8,64 ± 1,32	0,51 ± 0,19
* LDX Dosierung oral SD: Standard Deviation Cmax: Spitzenplasmaspiegel Tmax: Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels			

Quelle: (Boellner et al. 2010)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-B: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen LDX und IR D-Amphetamin im Rattenmodell

	<b>LDX</b> 1,5 mg/kg ip*	<b>LDX</b> 5 mg/kg ip*	<b>IR D-Amphetamin</b> 1,5 mg/kg ip*
<i>Pharmakokinetische Parameter<sup>1c</sup></i>			
CmaxProdrug (ng/ml)	261	604	
TmaxProdrug (Minuten)	15	15	
NachweisgrenzeProdrug (Minuten)	≤ 180	≤ 180	
Cmax D-Amphetamin (ng/ml)	41	129	86
TmaxD-Amphetamin (Minuten)	30	60	15
Nachweisgrenze D-Amphetamin (Minuten)	≤ 480	≤ 480	≤ 240
<i>Pharmakodynamische Parameter</i>			
Effluxbeginn <sup>1a</sup> (Minuten)	≥ 15	≥ 15	sofort
Zeit bis Erreichen des Peakeffektes <sup>1a</sup> (Minuten)	75	60	30
Erhöhung des Efflux <sup>1a</sup> (%)	854 ± 294	1581 ± 242	1291 ± 522
Wirkungsdauer/Bewegungsaktivität <sup>1b</sup> (Minuten)	≤ 195	≤ 255	≤ 90
Maximaler Aktivitätsanstieg <sup>1b</sup> bei (Minuten)	90 – 120	75	30
Daten aus Mikrodialyseexperimenten an sich frei bewegenden Ratten (jeweils D-Amphetaminäquivalenzdosis)			
<sup>1a</sup> gemessen: Efflux von Dopamin im Striatum nach Wirkstoffgabe			
<sup>1b</sup> gemessen: Bewegungsaktivität der Ratten (Aktivitätsanstieg)			
<sup>1c</sup> Pharmakokinetische Parameter für die Plasmakonzentration von LDX, D-Amphetamin aus LDX, IR D-Amphetamin			
*ip intraperitoneale Injektion			
IR Immediate Release (schnelle Freisetzung)			

Quelle: (Rowley et al. 2012)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-C: Überblick pharmakodynamische Eigenschaften

	<b>D-Amphetamin</b> 1mg/kg ip*	<b>Methylphenidat</b> 20mg/kg ip*	<b>Atomoxetin</b> 3mg/kg ip*
Neurotransmitter	Noradrenalin Dopamin 5-HT	Noradrenalin Dopamin	Noradrenalin Dopamin im PFK <sup>1</sup>
Wirkort	extraneuronal intraneuronal	extraneuronal	extraneuronal
Pharmakologischer Mechanismus	- Freisetzung der Neurotransmitter - Hemmung der Wiederaufnahme - Hemmung der MAO	Wiederaufnahmeinhibitor	Wiederaufnahme-Inhibitor
Effluxbeginn der Neurotransmitter <sup>2</sup>	sofort	sofort	verzögert
Zeit bis Erreichen des Peakeffektes <sup>2</sup>	< 1 Stunde	< 1 Stunde	≥ 1 Stunde
Erhöhung des Efflux <sup>2</sup>	> 500% (NA) >1.000% (DA)	> 500%	< 500%
Wirkungsdauer <sup>2</sup> (Stunden)	2,0 – 3,0	3,0 – 4,0	> 4
Dosis-Wirkungs-Sättigungseffekt <sup>2</sup>	nein	nein	Ja
klinische Wirksamkeit <sup>3</sup>	+++	+++	++

<sup>1</sup>Indirekter Effekt  
<sup>2</sup>Aus Mikrodialyseexperimenten mit sich frei bewegenden Ratten: gemessen Efflux von Dopamin (DA) im Striatum, Noradrenalin (NA) im PFK  
<sup>3</sup>Klassifikation Klinische Wirksamkeit (Antwortquote): nd = nicht bestimmt; ++ = 51-60%; +++ = 70%  
5-HT 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)  
\*ip intraperitoneale Injektion

Quelle: (Heal et al. 2011)



## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Elvanse® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird	18. März 2013	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 basieren auf der Fachinformation von LDX (Shire 2013b).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
United States	Vyvanse® ist für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) indiziert. (, <i>Vyvanse® is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)</i> (Shire 2012c)	23.02.2007	A
Kanada	Vyvanse® ist für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) indiziert. (“ <i>VYVANSE (lisdexamfetaminedimesylate capsules)</i> is indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Shire 2012a)	19.02.2009	A
Brasilien	Venvanse® ist für die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren indiziert. (, <i>VENVANSE is indicated for the treatment of Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD). The efficacy of VENVANSE in the treatment of ADHD was established on the basis of two controlled trials in children aged 6 to 12, who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV-TR®) criteria for ADHD.</i> ”) (Shire 2012b)	05.07.2010	A
Großbritannien	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. (“ <i>Elvanse is indicated as part of a comprehensive treatmentprogramme for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years of age and over when response to previous methylphenidate treatment is considered clinically inadequate</i> ”) (Shire 2013d)	16.12.2012	A
Spanien	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.	Laufendes Verfahren	A
Irland	Tyvense® ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren	08.02.2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	indiziert, wenn das Ansprechen auf eine zuvor erhaltene Behandlung mit Methylphenidat als klinisch unzureichend angesehen wird. (Shire 2013f)		
Schweden	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.	Laufendes Verfahren	A
Norwegen	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. (Shire 2013e)	21.02.2013	A
Finnland	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.	Laufendes Verfahren	A
Dänemark	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. (Shire 2013c)	14.02.2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Interner Datenbankabruf; der Wortlaut des Anwendungsgebietes ist den Fachinformationen der einzelnen Länder entnommen (Shire 2012a, 2012b, 2012c, 2013c, 2013d, 2013e, 2013f).

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Aussagen zum Produkt liegt die Fachinformation zugrunde (Shire 2012a, 2012b, 2012c, 2013c, 2013d, 2013e, 2013f).

Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken Medline und Cochrane Library, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Arnsten A. F. T. 2006 *Stimulants: Therapeutic actions in ADHD*. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 31 (11), S.2376–2383.
2. Arnsten A. F. und Dudley A. G. 2005 *Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Behav Brain Funct (Behavioral and brain functions: BBF) 1 (2), S.o.S.
3. Arnsten A. F. und Pliszka S. R. 2011 *Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders*. Pharmacology Biochemistry and Behavior 99 (2), S.211–216.
4. Banaschewski T. et al. 2008 *Langwirksame Medikamente zur Behandlung der hyperkinetischen Störungen. Eine systematische Übersicht und europäische Behandlungsleitlinien. Teil 1: Übersicht und Empfehlungen*. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 36 (2), S.81–94.
5. Biederman J. et al. 2007 *Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study*. Biological psychiatry 62 (9), S.970–976.
6. Boellner S. W. et al. 2010 *Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A single-dose, randomized, open-label, crossover study*. Clinical Therapeutics 32 (2), S.252–264.
7. Cassidy T. A. et al. 2012 *Nonmedical Use and Diversion of ADHD Stimulants among U.S. Adults Ages 18-49: A National Internet Survey*. Journal of attention disorders (Epub ahead of print), S.1–11.
8. Castellanos F. X. et al. 1996 *Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder*. Archives of general psychiatry 53 (7), S.607–616.
9. Cortese S. und Castellanos F. X. 2012 *Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians*. Current psychiatry reports 14 (5), S.568–578.
10. Durston S. 2003 *A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies?* Mental retardation and developmental disabilities research reviews 9 (3), S.184–195.
11. Ernst M. et al. 1998 *DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study*. J Neurosci (The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience) 18 (15), S.5901–5907.
12. Goodman D. W. 2010 *Lisdexamfetamine dimesylate (vyvanse), a prodrug stimulant for attention-deficit/hyperactivity disorder*. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management 35 (5), S.273–287.
13. Grahn J. A. und Manly T. 2012 *Common neural recruitment across diverse sustained attention tasks*. PloS one 7 (11), S.49556.

14. Haffey M. B. et al. 2009 *Effects of omeprazole on the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and extended-release mixed amphetamine salts in adults*. Postgraduate Medicine 121 (5), S.11–19.
15. Hammerness P. et al. 2009 *Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review*. Neuropsychiatr Dis Treat 2009 (5), S.215–226.
16. Heal D. J. et al. 2008 *New perspectives from microdialysis studies in freely-moving, spontaneously hypertensive rats on the pharmacology of drugs for the treatment of ADHD*. Pharmacology, biochemistry, and behavior 90 (2), S.184–197.
17. Heal D. J. et al. 2009 *The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety*. Neuropharmacology 57 (7-8), S.608–618.
18. Heal D. J. et al. 2011 *ADHD: Current and Future Therapeutics*. Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment (9), S.361–390.
19. Jasinski D. R. und Krishnan S. 2009 *Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers*. Journal of Psychopharmacology 23 (4), S.410–418.
20. Kambeitz J. et al. 2013 *Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD*. The pharmacogenomics journal (accepted 4 February 2013), S.o.S.
21. Krishnan S. und Moncrief S. 2007 *An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes*. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 35 (1), S.180–184.
22. Krishnan S. und Zhang Y. 2008 *Relative Bioavailability of Lisdexamfetamine 70-mg Capsules in Fasted and Fed Healthy Adult Volunteers and in Solution: A Single-Dose, Crossover Pharmacokinetic Study*. The Journal of Clinical Pharmacology 48 (3), S.293–302.
23. Lilly Deutschland GmbH 2011 *Fachinformation Strattera® (Atomoxetinhydrochlorid) 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / 100 mg*. Fachinformationen (online). Fachinformation. Zugriff am: 22.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/87/008758.pdf>.
24. Medice Arzneimittel 2012 *Fachinformation Attentin® (Dexamfetaminhemisulfat) 5 mg*. Fachinformation. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/33/013378.pdf>.
25. National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) 2009 *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults: Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*. National Collaborating Centre for Mental Health. Zugriff am: 29.01.2013, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ADHDFullGuideline.pdf>.
26. Pennick M. 2010 *Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine*. Neuropsychiatr Dis Treat (6), S.317–327.
27. Pliszka S. R. 1991 *Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical review*. American family physician 43 (4), S.1267–1275.
28. Rowley H. L. et al. 2012 *Lisdexamfetamine and immediate release d-amphetamine - differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely-moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity*. Neuropharmacology 63 (6), S.1064–1074.
29. Russell V. A. et al. 2005 *Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder*. Behavioral and brain functions : BBF 1 (9), S.o.S.

30. Sembower M. A. et al. 2013 *Surveillance of Diversion and Non-Medical Use of Extended-Release Prescription Amphetamine and Oral Methylphenidate in the United States*. Journal of Addictive Diseases 32 (1), S.26–38.
31. Shire 2012a *Product Monograph Vyvanse® Canada (lisdexamfetamine dimesylate Capsules )*, Capsules: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg: *Central Nervous System Stimulant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. data on file. Shire, Saint-Laurent, Québec.
32. Shire 2012b *Health Care professional insert VENVANSE® Brazil (lisdexamfetamine dimesylate)*, Capsules: 30 mg, 50 mg, 70 mg,
33. Shire 2012c *Prescribing Information Vyvanse® USA (lisdexamfetamine dimesylate)*, Capsules: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg: data on file. Shire, Wayne.
34. Shire 2013a *DMPK REPORT: Study No. V4269M-SPD489: SPD489: IN VITRO HUMAN BLOOD HYDROLYSIS STUDY USING SSP-001090D (LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE SALT, LDX)*. Shire Pharmaceutical Development Limited [for UK], Basingstoke.
35. Shire 2013b *Fachinformation Elvanse® (Lisdexamfetamindimesilat) 30 mg / 50 mg / 70 mg, Stand März 2013*. Data on file. Fachinformation, Data on file.
36. Shire 2013c *PRODUKTRESUMÉ for Elvanse, hårde kapsler: data on file*. Shire, Danderyd.
37. Shire 2013d *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Elvanse®: data on file*. Shire, Basingstoke.
38. Shire 2013e *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Elvanse®. Norway: data on file*.
39. Shire 2013f *SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Tyvense®: data on file*.
40. Sieg K. G. et al. 1995 *SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder*. Clinical nuclear medicine 20 (1), S.55–60.
41. Thompson-Schill S. L. et al. 2002 *Effects of frontal lobe damage on interference effects in working memory*. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience 2 (2), S.109–120.
42. Wigal S. B. et al. 2009 *A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Child and adolescent psychiatry and mental health 3 (1), S.17 ff.
43. Wilkins A. J. et al. 1987 *Frontal lesions and sustained attention*. Neuropsychologia 25 (2), S.359–365.