1. LEGEMIDLETS NAVN

Attentin 10 mg tabletter
Attentin 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Attentin 10 mg
Hver tablett inneholder 10 mg deksamfetaminsulfat.

Attentin 20 mg
Hver tablett inneholder 20 mg deksamfetaminsulfat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Isomalt (E953) 147,7 mg per 10 mg tablett
Isomalt (E953) 137,7 mg per 20 mg tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Attentin 10 mg
Gule, runde, kløverformede tabletter med en diameter på 8,4 mm med en nedfelt kryssformet delestrek på oversiden og en kryssformet delestrek preget med "M" på hver fjerdedel på undersiden.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Attentin 20 mg
Rødaktige, runde, kløverformede tabletter med en diameter på 8,4 mm med en nedfelt kryssformet delestrek på oversiden og en kryssformet delestrek preget med "L" på hver fjerdedel på undersiden.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Deksamfetamin er indisert som en del av et omfattende behandlingsprogram for ADHD («Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder») hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år når respons på tidligere behandling med metylfenidat anses som klinisk uegnet. Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, pedagogiske og sosiale tiltak.

Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM-kriterier eller retningslinjene i ICD-10, og skal være basert på en omfattende tverrfaglig vurdering av pasienten.

Deksamfetamin er ikke indisert for alle barn med ADHD, og avgjørelsen om å bruke legemidlet må baseres på en svært grundig vurdering av hvor alvorlig og kronisk barnets symptomer er i forhold til barnets alder og muligheten for misbruk, feilaktig bruk eller avledning.

Behandling skal være under oppsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og ungdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen må være under oppsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom.

Forsiktig dosetitrering er nødvendig i begynnelsen ved behandling med deksamfetamin. Dosetitrering skal starte ved lavest mulig dose.

Anbefalt startdose er 5 mg én eller to ganger daglig (f.eks. til frokost og lunsj), med økning ved behov med ukentlige trinn på 5 mg i den daglige dosen i henhold til observert toleranse og virkningsgrad.

Ved behandling av hyperkinetiske lidelser/ADHD, skal tidspunktene for administrering av dosene med Attentin velges slik at de gir best virkning når det trengs mest for å forebygge vanskeligheter på skolen og med sosial atferd. Vanligvis blir den første økningsdosen gitt om morgenen. For å forhindre søvnforstyrrelser skal Attentin ikke tas for sent etter lunsj.

Den behandlingsplanen som gir tilfredsstillende symptomkontroll med lavest mulig daglig dose skal benyttes.

Maksimal daglig dose for barn og ungdom er vanligvis 20 mg, selv om doser på 40 mg kan være nødvendig i sjeldne tilfeller for optimal titrering. Beslutningen om å gi Attentin én eller to ganger daglig skal være basert på symptomforløpet på ulike tider av døgnet.

Langvarig bruk

Langtidsfordelene ved bruk av deksamfetamin i lengre perioder (over 12 måneder) hos barn og ungdom med ADHD skal revurderes med jevne mellomrom for hver enkelt pasient, med prøveperioder uten legemidlet for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det anbefales at behandling med deksamfetamin avbrytes minst én gang i året for å vurdere barnets tilstand (helst i løpet av skoleferien). Forbedring kan vedlikeholdes når behandling med legemidlet avbrytes enten midlertidig eller permanent.

Dosereduksjon og behandlingsavbrudd

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke forbedrer seg etter egnet justering av dosen over en periode på én måned. Hvis paradoksal forverring av symptomene eller andre alvorlige bivirkninger forekommer, skal dosen reduseres eller behandlingen avbrytes.

Spesielle populasjoner

Barn under 6 år
Sikkerhet og effekt av Attentin hos barn i alderen 0 til 6 år har ikke blitt fastslått.
Attentin skal derfor ikke brukes hos barn under 6 år.

Bruk hos voksne
Attentin er ikke godkjent for bruk hos voksne. Sikkerhet og effekt av deksamfetamin er ikke fastslått.

Eldre
Attentin skal ikke brukes hos eldre personer. Sikkerhet og effekt for deksamfetamin er ikke fastslått for denne aldersgruppen.

Pasienter med nyre- eller leversvikt
Det finnes ingen erfaring med bruk av deksamfetamin til pasienter med nyre- eller leversvikt.

Derfor skal deksamfetamin brukes med spesiell forsiktighet hos denne pasientgruppen ved å ta hensyn til titrering og dosering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene kan svelges hele sammen med væske. Ved svelgeproblemer kan tablettene deles opp.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser. Del tabletten ved å plassere den på en hard flate med den konvekse, kryssformede streken vendt ned, og trykk deretter forsiktig med pekefingeren midt på tablettens overside. Tabletten vil dermed bli delt i fire deler. Drikk væske, f.eks. vann, etter at de delte tablettene er inntatt.

Virkningen som mat kan ha på absorpsjon av deksamfetamin fra Attentin tabletter har ikke blitt undersøkt, og det kan derfor ikke utelukkes at mat kan ha en mulig innvirkning på absorpsjonen. Det anbefales derfor at Attentin tabletter tas på en standardisert måte i forhold til måltidene. Dosene skal med andre ord gis på samme tidspunkt i forhold til tidspunktet for måltidene hver dag, helst med eller like etter maten.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- kjent overfølsomhet overfor sympatomimetiske aminer
- glaukom
- feokromocytom
- symptomatisk kardiovaskulær sykdom, strukturell hjertefeil og/eller moderat til alvorlig hypertensjon, hjertesvikt, arteriell okklusiv sykdom, angina, hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, kardiomyopatier, myokardinfarkt, potensielt livstruende arytmier og kanalopatier (lidelser forårsaket av en feilfunksjon i ionekanalene)
- fremskreden arteriosklerose
- samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller innen 14 dager før eller etter behandling med MAO-hemmere
- hypertyreose eller tyrotoksikose.
- alvorlig depresjon, anorexia nervosa/anorektiske lidelser, selvmordstanker, hypereksitabilitet, psykotiske symptomer, alvorlig og periodisk (type I) bipolar (affektiv) lidelse (som ikke er under kontroll), schizofreni, psykopatisk/borderline personlighetsforstyrrelse
- Gilles de la Tourette-syndrom eller lignende dystoni.
- cerebrovaskulære lidelser (hjerneaneurisme, vaskulære abnormiteter inkludert vaskulitt eller slag)
- porfyri
- forhistorie med misbruk av rusmidler eller alkohol

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forholdsregler som må tas før håndtering eller administrering av preparatet

Screening før behandling:

Før foreskriving skal det gjennomføres en baseline-vurdering av pasientens kardiovaskulære status inkludert blodtrykk og hjertefrekvens. En omfattende historie skal dokumentere samtidig administrerte legemidler, tidligere og nåværende komorbide medisinske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiehistorie med plutselig hjerte-/uforklarlig død og nøyaktig oppføring av høyde og vekt før behandling på en vekstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pågående overvåkning

Vekst, psykiatrisk og kardiovaskulær status skal overvåkes kontinuerlig (se også pkt. 4.4).

- Blodtrykk og puls skal registreres på en centilkurve ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned.

- Høyde, vekt og appetitt skal registreres minst hver 6. måned med vedlikehold av vekstkurven.

- Utvikling av *de novo* eller forverrede pre-eksisterende psykiatriske lidelser, inkludert depresjon og aggressiv atferd skal overvåkes ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned og ved hvert besøk.

Pasientene skal overvåkes for faren for diversjon, feilaktig bruk og misbruk av deksamfetamin.

Langvarig bruk (mer enn tolv måneder) hos barn og ungdom

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av deksamfetamin har ikke blitt vurdert systematisk i kontrollerte studier. Deksamfetamin-behandling bør ikke være og trenger ikke å være varig. Deksamfetamin-behandling avbrytes vanligvis i løpet av eller etter puberteten. Pasienter med langvarig behandling (f.eks. over tolv måneder) må få grundig kontinuerlig overvåkning i henhold til veiledningen i pkt. 4.2 og 4.4 for kardiovaskulær status, vekst, appetitt og utviklingen av *de novo* eller forverring av pre-eksisterende psykiatriske lidelser. Psykiatriske lidelser man skal overvåke for er beskrevet nedenfor, og inkluderer (men er ikke begrenset til) motoriske eller vokale tics, aggressiv eller uvennlig atferd, urolighet, angst, depresjon, psykose, mani, vrangforestillinger irritabilitet, manglende spontanitet, tilbaketrekking og overdrevet perseverasjon.

En lege som velger å bruke deksamfetamin i lengre perioder (over tolv måneder) hos barn og ungdom med ADHD skal med jevne mellomrom revurdere fordelene av legemidlet på lang sikt for hver enkelt pasient, med prøveperioder uten legemidlet for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi. Det anbefales at behandling med deksamfetamin avbrytes minst én gang i året for å vurdere barnets tilstand (helst i løpet av skoleferien). Forbedring kan vedlikeholdes når behandling med legemidlet avbrytes enten midlertidig eller permanent.

Kardiovaskulær status

Hos pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler, skal det gjennomføres en grundig undersøkelse av historie (inkludert vurdering av familiehistorie med plutselig hjerte- eller uforklarlig død eller ondartet arytmi) og en fysisk undersøkelse for å vurdere om det foreligger hjertesykdom, og skal deretter vurderes ytterligere av hjertespesialist dersom initiale funn tilsier en slik historie eller sykdom. Pasienter som utvikler symptomer slik som palpitasjoner, utpregede smerter i brystet, uforklarlig synkope, dyspné eller andre symptomer som tilsier hjertesykdom ved behandling med deksamfetamin skal umiddelbart utredes av hjertespesialist.

Kardiovaskulær status skal overvåkes grundig. Blodtrykk og puls skal registreres på en centilkurve ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned.

Behandling med stimulerende midler generelt kan føre til en mindre økning i blodtrykk (omtrent 2–4 mm Hg) i tillegg til økt hjertefrekvens (omtrent 3–6 slag/minutt). Hos noen få pasienter kan disse verdiene være høyere. De kliniske konsekvensene av disse kardiovaskulære virkningene hos barn og ungdom på kort og lang sikt er ikke kjent, men muligheten for kliniske komplikasjoner kan ikke utelukkes som et resultat av virkningene som er observert i data fra kliniske studier. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres ved økt blodtrykk eller hjertefrekvens. Se pkt. 4.3 for omstendigheter der deksamfetamin er kontraindisert.

Bruken av deksamfetamin er kontraindisert ved enkelte pre-eksisterende kardiovaskulære sykdommer, med mindre dette tilrådes av pediatrisk hjertespesialist (se pkt. 4.3)

Plutselig død og pre-eksisterende strukturelle hjerteabnormiteter eller andre alvorlige hjertesykdommer

Plutselig død har blitt rapportert i forbindelse med bruk av midler som stimulerer sentralnervesystemet ved vanlige doser hos barn. Enkelte av disse barna hadde strukturelle hjerteabnormiteter og andre hadde alvorlige hjertesykdommer. Selv om enkelte alvorlige hjertesykdommer alene kan føre til økt risiko for plutselig død, anbefales det ikke å bruke stimulerende produkter til barn og ungdom med kjent strukturell hjerteabnormitet, kardiomyopati, alvorlige abnormiteter i hjertefrekvens, eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gjøre at de er mer utsatt for de sympatomimetiske virkningene av stimulerende legemidler *(*se pkt. 4.3).

Kardiovaskulære hendelser

Misbruk av midler som stimulerer sentralnervesystemet kan føre til plutselig død og andre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Tilfeller av kardiomyopati her blitt observert ved kronisk bruk av amfetamin.

Cerebrovaskulære sykdommer

Se pkt. 4.3 for cerebrovaskulære tilstander der behandling med deksamfetamin er kontraindisert. Pasienter med økte risikofaktorer (slik som historie med kardiovaskulær sykdom eller samtidig medisinering som øker blodtrykket) skal vurderes ved hvert besøk for nevrologiske tegn og symptomer etter igangsatt behandling med deksamfetamin.

Cerebral vaskulitt ser ut til å være en svært sjelden idiosynkratisk reaksjon på eksponering av deksamfetamin. Det foreligger få bevis som tilsier at pasienter med større risiko kan identifiseres, og når symptomer forekommer for første gang kan det være en første indikasjon på et underliggende klinisk problem. Tidlig diagnose, basert på utpreget mistanke, kan føre til umiddelbar tilbaketrekking av deksamfetamin og tidlig behandling. Diagnosen skal derfor vurderes hos pasienter som utvikler nye nevrologiske symptomer som svarer til cerebral iskemi ved behandling med deksamfetamin. Disse symptomene kan omfatte kraftig hodepine, nummenhet, svakhet, lammelse og svekket koordinasjon, syn, tale, språk eller hukommelse.
Behandling med deksamfetamin er ikke kontraindisert hos pasienter med hemiplegisk cerebral parese.

Psykiatriske lidelser

Komorbiditet av psykiatriske lidelser ved ADHD er vanlig, og skal tas i betraktning ved foreskrivning av stimulerende legemidler. Ved nye psykiatriske symptomer eller forverring av allerede eksisterende psykiatriske lidelser, skal deksamfetamin ikke gis med mindre fordelene veier opp for risikoene for pasienten.

Utvikling eller forverring av psykiatriske lidelser skal overvåkes ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned og ved hvert besøk. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen.

Forverring av pre-eksisterende psykotiske eller maniske symptomer

Hos psykotiske pasienter kan administrering av deksamfetamin forverre symptomer på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser.

Nye psykotiske eller maniske symptomer

Psykotiske symptomer som oppstår i forbindelse med behandling (visuelle/taktile/hørselshallusinasjoner og vrangforestillinger) eller mani hos barn og ungdom uten tidligere historie for psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av deksamfetamin ved normale doser.

En samlet analyse av ulike kortvarige, placebokontrollerte studier viste at slike symptomer forekom hos omtrent 0,1 % av pasientene (4 av 3482) som ble behandlet med deksamfetamin eller amfetamin i flere uker, mens ingen av pasientene i placebogruppen ble berørt av disse symptomene.
Hvis maniske eller psykotiske symptomer oppstår, skal man vurdere muligheten for at deksamfetamin kan være årsaken, og det kan være aktuelt å avbryte behandlingen.

Aggressiv eller uvennlig atferd

Ny forekomst eller forverring av aggresjon eller uvennlighet kan forårsakes av behandling med stimulerende midler. Pasienter som behandles med deksamfetamin skal overvåkes nøye for ny forekomst eller forverring av aggressiv atferd eller uvennlighet ved behandlingsstart, ved hver dosejustering og deretter minst hver sjette måned og ved hvert besøk. Legen bør vurdere behovet for justering av behandlingsplanene for pasienter som opplever atferdsendringer.

Selvmordstanker

Pasienter med nye selvmordstanker eller selvmordsatferd ved behandling for ADHD skal øyeblikkelig vurderes av legen. Det skal tas hensyn til forverringen av en underliggende psykiatrisk tilstand og muligheten for at deksamfetaminbehandlingen kan være årsaken. Behandlingen av en underliggende psykiatrisk tilstand kan være nødvendig, og det skal vurderes om behandling med deksamfetamin bør avbrytes.

Tics

Deksamfetamin er forbundet med ny forekomst av eller forverring av motoriske eller verbale tics. Forverring av Tourettes syndrom har også blitt rapportert. Familiehistorien skal vurderes, og en klinisk vurdering for tics eller Tourettes syndrom hos barn skal gjennomføres før bruk av deksamfetamin. Pasientene skal overvåkes regelmessig for ny forekomst av eller forverring av tics ved behandling med deksamfetamin. Overvåkingen skal skje ved hver dosejustering, og deretter hver sjette måned eller ved hvert besøk.

Angst, urolighet eller tensjon

Deksamfetamin er forbundet med forverring av pre-eksisterende angst, urolighet eller tensjon. Klinisk vurdering for angst, urolighet eller tensjon skal gjennomføres før bruk av deksamfetamin, og pasientene skal overvåkes regelmessig for ny forekomst eller forverring av disse symptomene under behandling, ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned eller ved hvert besøk.

Former av bipolar lidelse

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved bruk av deksamfetamin til behandling av ADHD hos pasienter med komorbid bipolar lidelse (inkludert ubehandlet type I bipolar lidelse eller andre former for bipolar lidelse) grunnet faren for mulig plutselig forekomst av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Egnet screening av pasienter med komorbide depressive symptomer skal gjennomføres før behandling med deksamfetamin dersom de er i fare for å utvikle bipolar lidelse. En slik screening skal omfatte en detaljert psykiatrisk historie, inkludert en familiehistorie for selvmord, bipolar lidelse og depresjon. Grundig kontinuerlig overvåkning er avgjørende for slike pasienter (se ovenfor ‘Psykiatriske lidelser’ og pkt. 4.2). Pasientene skal overvåkes for symptomer ved hver dosejustering, og deretter minst hver sjette måned og ved hvert besøk.

Vekst

En moderat reduksjon i vektøkning og vekstretardasjon har blitt rapportert ved langvarig bruk av deksamfetamin hos barn.

Virkningen av deksamfetamin på endelig vekt og endelig høyde er for tiden ukjent og er gjenstand for studier. Veksten skal overvåkes ved behandling med deksamfetamin: høyde, vekt og appetitt skal registreres minst hver sjette måned med vedlikehold av vekstkurven. Det kan være nødvendig å avbryte behandlingen for pasienter som ikke vokser eller legger på seg som forventet.
Ettersom redusert appetitt kan forekomme ved behandling med deksamfetamin, skal legemidlet administreres med særskilt forsiktighet til pasienter med anorexia nervosa.

Anfall

Deksamfetamin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi. Deksamfetamin kan senke terskelen for konvulsjoner hos pasienter med tidligere historie for anfall, hos pasienter med tidligere EEG-abnormiteter uten anfall, og sjelden hos pasienter uten historie for konvulsjoner og uten EEG-abnormiteter. Hvis anfallsfrekvensen øker eller det forekommer nye anfall, skal behandling med deksamfetamin avbrytes.

Misbruk, feilaktig bruk og diversjon

Pasientene skal overvåkes for faren for diversjon, feilaktig bruk og misbruk av deksamfetamin. Risikoen er generelt større for korttidsvirkende stimulerende midler enn for langtidsvirkende produkter (se pkt. 4.1).

Deksamfetamin skal ikke brukes hos pasienter med kjent rusmiddel- eller alkoholavhengighet grunnet risikoen for misbruk, feilaktig bruk eller diversjon.

Kronisk misbruk av deksamfetamin kan føre til utpreget toleranse og psykologisk avhengighet med varierende grader av unormal atferd. Kraftige psykotiske episoder kan forekomme, spesielt som respons på parenteralt misbruk.

Tegn på kronisk amfetaminforgiftning omfatter alvorlig dermatose, utpreget søvnighet, forvirring, hyperaktivitet og personlighetsendringer. Det mest alvorlige tegnet på kronisk amfetaminforgiftning er en psykose som i de fleste tilfeller er svært vanskelig å skille klinisk fra schizofreni. En slik psykose forekommer derimot sjelden etter oralt inntak av amfetaminer. Det har også blitt rapportert intracerebrale blødninger. Alvorlige kardiovaskulære hendelser som er observert i forbindelse med amfetaminmisbruk er plutselig død, kardiomyopati og myokardinfarkt.

Pasientens alder, forekomst av risikofaktorer for stoffmisbruksforstyrrelse (slik som komorbid opposisjonell/trass- eller atferdslidelse og bipolar lidelse), tidligere eller nåværende stoffmisbruk skal alle tas i betraktning ved beslutninger om behandling av ADHD. Det må utvises forsiktighet ved emosjonelt ustabile pasienter, slik som pasienter med en historie som omfatter alkohol eller rusmiddelavhengighet, fordi slike pasienter kan øke dosen på eget initiativ.

For enkelte pasienter med stor risiko for stoffmisbruk vil deksamfetamin eller andre stimulerende stoffer kanskje ikke være egnet. Dette kan også være tilfelle for andre stimulerende stoffer, og behandling med ikke-stimulerende stoffer skal derfor vurderes.

Tilbaketrekking

Grundig overvåkning er nødvendig ved tilbaketrekking av legemidlet da dette kan avsløre depresjon samt kronisk overaktivitet. Enkelte pasienter kan trenge langvarig oppfølgning.

Grundig overvåkning er også nødvendig ved tilbaketrekking fra misbruk da alvorlig depresjon kan forekomme.

Plutselig tilbaketrekking etter en lengre periode med inntak av høye doser deksamfetamin kan føre til ekstrem fatigue samt endringer i EEG under søvn.

Fatigue

Deksamfetamin skal ikke brukes for å forebygge eller behandle normale fatigue tilstander.

Screening for rusmidler

Dette produktet inneholder deksamfetamin som kan gi en positiv laboratorietest for amfetaminer, spesielt ved en immunoassay screening-test.

Nyre- eller leversvikt

Det finnes ingen erfaring med bruk av deksamfetamin hos pasienter med nyre- eller leversvikt. Hos slike pasienter kan de høyeste plasmanivåene være høyere og elimineringen kan ta lengre tid. Derfor skal deksamfetamin brukes med spesiell forsiktighet i denne pasientgruppen ved å ta hensyn til titrering og dosering.

Hematologiske virkninger

Sikkerheten ved langvarig behandling med deksamfetamin er ikke fullstendig kjent. Ved leukopeni, trombocytopeni, anemi, eller andre endringer, inkludert endringer som er tegn på alvorlig nyre- eller leversykdom, skal man vurdere å avbryte behandlingen.

Hjelpestoff: isomalt

Dette legemidlet inneholder isomalt. Grunnet innholdet av isomalt i formuleringen skal pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av en mulig hypertensiv krise er deksamfetamin kontraindisert hos pasienter som behandles (for øyeblikket eller innen de siste to ukene) med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Det er ikke kjent om deksamfetamin kan hemme eller indusere cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Samtidig administrering av CYP-substrater med lav terapeutisk indeks skal derfor utføres med forsiktighet.

Det er ikke kjent i hvilken grad deksamfetaminmetabolismen er avhengig av CYP-enzymer. Samtidig administrasjon av sterke hemmere eller indusere av CYP-enzymer skal utføres med forsiktighet.

Midler som senker innholdet av amfetaminer i blodet
Gastrointestinale syredannende stoffer (guanetidin, reserpin, glutaminsyre HCl, askorbinsyre, fruktjus osv.) reduserer absorpsjonen av amfetaminer.

Syredannende stoffer i urinen (ammoniumklorid, natriumpyrofosfat osv.) øker konsentrasjonen av de ioniserte typene av amfetaminmolekylet og øker dermed urinutskillelsen. Begge stoffgrupper senker innholdet av amfetamin i blodet og reduserer effekten.

Midler som øker innholdet av amfetaminer i blodet
Gastrointestinale basedannende stoffer (natriumbikarbonat osv.) øker opptaket av amfetaminer. Basedannende stoffer i urinen (acetazolamid, enkelte tiazider) øker konsentrasjonen av de ikke-ioniserte typene av amfetaminmolekylet, og reduserer dermed urinutskillelsen. Begge stofftypene øker nivået av amfetamin i blodet og forsterker dermed amfetaminenes virkning.

Samtidig administrering av klonidin og deksamfetamin kan føre til økt virkningsvarighet for deksamfetamin.

Stoffer med virkninger som kan bli redusert av amfetaminer
Deksamfetamin kan motvirke den sederende effekten av antihistaminer.

Deksamfetamin kan hemme den antihypertensive virkningen av guanetidin eller klonidin. Samtidig bruk av betablokkere kan føre til alvorlig hypertoni, da den terapeutiske virkningen av disse stoffene kan hemmes av deksamfetamin.

Deprimerende virkninger av opiater, f.eks. respiratorisk depresjon, kan bli redusert av deksamfetamin.

Stoffer med virkninger som kan bli økt av amfetaminer
Halogenerte narkotiske midler**:** Det er risiko for en plutselig økning i blodtrykk under kirurgisk inngrep. Ved planlagt kirurgisk inngrep skal deksamfetaminbehandling ikke brukes på operasjonsdagen.

Samtidig bruk av trisykliske antidepressiva kan øke risikoen for kardiovaskulære bivirkninger.
På grunn av den mulige økningen i blodtrykk, skal det utvises spesiell forsiktighet hvis Attentin administreres til pasienter som behandles med vasopressorer (se også punktene for kardiovaskulære og cerebrovaskulære tilstander i pkt 4.4).

Deksamfetamin kan forsterke den adrenerge virkningen av noradrenalin.

Deksamfetamin kan forsterke de analgetiske virkningene av meperidin.

Den analgetiske virkningen av morfin kan forsterkes ved samtidig bruk av deksamfetamin.

Stoffer som kan forsterke virkningen av amfetaminer
Det foreligger rapporter som indikerer at deksamfetamin kan hemme metabolismen av kumarin antikoagulasjonsmidler, antikonvulsivum (f.eks. fenobarbital, fenytoin og primidon) og enkelte antidepressiva (trisyklider og selektive serotoninopptakshemmere). Ved igangsetting eller avbrytelse av deksamfetaminbehandling kan det være nødvendig å justere doseringen for de av disse legemidlene som allerede tas, og etablere plasmakonsentrasjonene for preparatet (eller for kumarin, koagulasjonstider).

Disulfiram kan hemme metabolismen og utskillelsen av deksamfetamin.

Stoffer som kan redusere virkningen av amfetaminer
Adrenerge blokkere (f.eks. propranolol), litium, og α-metyltyrosin kan redusere virkningen av deksamfetamin.

Samtidig bruk av haloperidol kan hemme den sentralstimulerende virkningen av deksamfetamin. Akutt dystoni har blitt observert ved samtidig administrasjon av haloperidol.

Absorpsjonen av antikonvulsivum (f.eks. fenobarbital, fenytoin, primidon og etosuksimid) kan forsinkes av deksamfetamin.

Bruk med alkohol
Alkohol kan forsterke bivirkninger i sentralnervesystemet fra psykoaktive legemidler, inkludert deksamfetamin. Det anbefales derfor at pasienter unngår inntak av alkohol under behandling.

Fenotiaziner, f.eks. klorpromazin, blokkerer dopaminreseptorer noe som hemmer amfetaminenes sentralstimulerende virkning, og kan brukes til å behandle amfetaminforgiftning.

Interaksjoner med legemidler/laboratorietester
Amfetaminer kan forårsake signifikant forhøyning av nivåene av kortikosteroider i plasma. Denne forhøyningen er størst om kvelden. Amfetaminer kan påvirke bestemmelsen av steroider i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Data fra en kohortstudie med totalt ca. 5570 graviditeter eksponert for amfetamin i første trimester antyder ikke økt risiko for medfødte misdannelser. Data fra en annen kohortstudie med ca. 3100 graviditeter eksponert for amfetamin under de første 20 ukene av graviditeten, antyder en økt risiko for svangerskapsforgiftning og prematur fødsel.

Barn av mødre som er amfetaminavhengige har vist økt risiko for prematur fødsel og redusert fødselsvekt.

I tillegg kan disse barna utvikle tilbaketrekkingssymptomer slik som dysfori, inkludert hypereksitabilitet og utpreget utmattelse.

Resultater fra studier på dyr tilsier at store doser med deksamfetamin kan føre til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruken av Attentin under svangerskap anbefales ikke. Kvinner i fruktbar alder skal avbryte bruken av Attentin hvis de planlegger å bli gravide.

Amming
Deksamfetamin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det kan ikke utelukkes at dette kan utgjøre en risiko for nyfødte spedbarn.

Det må tas en avgjørelse om amming skal avbrytes eller om behandling med Attentin skal avbrytes/avstås fra med tanke på fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Deksamfetamin kan forårsake svimmelhet, tretthet og synsforstyrrelser inkludert vansker med akkomodasjon, diplopi og tåkesyn. Det kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om disse mulige virkningene og tilrådes om at dersom de påvirkes bør de unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Informasjon om hyppigheten av disse virkningene ble innhentet fra publiserte kliniske studier og metaanalyser samt sikkerhetsinformasjon fra MHRA.

Vurderingen av bivirkninger er basert på følgende kategorier:

svært vanlige (≥ 1/10)
vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
svært sjeldne (< 1/10 000)
ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært sjeldne: Anemi, leukopeni, trombocytopeni, trombocytopenisk purpura

Hjertesykdommer
Vanlige: Arytmi, palpitasjoner, takykardi
Sjeldne: Angina pectoris
Svært sjeldne: Hjertestans
Ikke kjent: Kardiomyopati, myokardinfarkt

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer
Svært sjeldne: Tourettes syndrom

Øyesykdommer
Sjeldne: Vanskeligheter med tilpasning av synet, uklart syn, mydriasis

Gastrointestinale sykdommer
Vanlige: Abdominalsmerter og -kramper, kvalme, oppkast, tørr munn
Disse virkningene forekommer vanligvis i begynnelsen av behandlingen, og kan lindres ved samtidig matinntak.
Ikke kjent: Iskemisk kolitt, diaré

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Ikke kjent: Smerter i brystet, hyperpyreksi, fatigue, plutselig død (se pkt. 4.4)

Sykdommer i lever og galleveier
Svært sjeldne: Unormal leverfunksjon som varierer fra økte nivåer av hepatiske enzymer til hepatisk koma

Forstyrrelser i immunsystemet
Ikke kjent: Overfølsomhet inkludert angioødem og anafylakse

Undersøkelser
Vanlige: Endringer i blodtrykk og hjertefrekvens (øker vanligvis)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Svært vanlige: Redusert appetitt, redusert vektøkning, og vekttap ved langvarig bruk hos barn
Ikke kjent: Acidose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Vanlige: Artralgi
Sjeldne: vekstretardasjon ved langvarig bruk hos barn
Svært sjeldne: Muskelkramper
Ikke kjent: Rabdomyolyse

Nevrologiske sykdommer
Vanlige: Vertigo, dyskinesi, hodepine, hyperaktivitet
Sjeldne: Fatigue
Svært sjeldne: Konvulsjoner, koreoatetoide bevegelser, intrakranial blødning
Ikke kjent: Ataksi, svimmelhet, dysgeusi, konsentrasjonsvansker, hyperrefleksi, slag, tremor

I svært sjeldne tilfeller ble det observert tilfeller av neuroleptisk malignt syndrom (NMS). Disse rapportene var derimot dårlig dokumentert, og i de fleste tilfeller brukte pasientene også andre legemidler. Derfor er deksamfetamins rolle i utviklingen av NMS ikke fastslått.

Psykiatriske lidelser
Svært vanlige: Insomni, nervøsitet
Vanlige: Unormal atferd, aggressivitet, opphisselse, anoreksi, angst, depresjon, irritabilitet
Svært sjeldne: Hallusinasjoner, psykose/psykotiske reaksjoner, selvmordsatferd (inkludert gjennomført selvmord), tics, forverring av pre-eksisterende tics
Ikke kjent: Forvirring, avhengighet, dysfori, emosjonell labilitet, eufori, svekket ytelse ved kognitiv testing, endret libido, nattlige skrekkanfall, obsessiv-kompulsiv atferd, panikktilstander, paranoia, rastløshet

Sykdommer i nyre og urinveier
Ikke kjent: Nyreskade

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Ikke kjent: Impotens

Hud- og underhudssykdommer
Sjeldne: Utslett, urtikaria
Svært sjeldne: Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, medikamentbetinget utslett
Ikke kjent: Svette, alopesi

Karsykdommer
Svært sjeldne: Cerebral vaskulitt og/eller okklusjon
Ikke kjent: Kardiovaskulær kollaps, Raynauds fenomen

En toksisk hypermetabolsk tilstand karakterisert av forbigående hyperaktivitet, hyperpyreksi, acidose og død grunnet kardiovaskulær kollaps har blitt rapportert.

Omfattende og langvarig bruk av amfetamin som avbrytes eller reduseres kan føre til tilbaketrekkingssymptomer. Symptomene omfatter dysforisk humør, fatigue, livfulle og ubehagelige drømmer, insomni eller hypersomni, økt appetitt, psykomotorisk retardasjon eller urolighet, anhedoni, og stoffsug.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Akutt overdose, hovedsakelig grunnet overstimulering av sentral- og sympatetiske nervesystemer kan føre til oppkast, urolighet, aggressivitet, tremor, hyperrefleksi, muskelkramper, konvulsjoner (kan etterfølges av koma), eufori, forvirring, hallusinasjoner, delirium, svetting, mydriasis, tørre slimhinner, rødming, hodepine, hyperpyreksi, smerter i brystet, takykardi, palpitasjoner, hjertearytmi, hypertensjon, respiratorisk depresjon, koma, sirkulatorisk kollaps og død.

Individuell pasientrespons kan variere mye, og tegn på forgiftning kan oppstå ved relativt små overdoser.

Behandling

Det finnes ingen spesiell motgift ved overdose med deksamfetamin. Behandlingen består av egnede støttende tiltak. Pasienten må beskyttes mot selvskade og mot ekstern stimuli som kan forverre den allerede eksisterende overstimuleringen. Hvis tegnene og symptomene ikke er for alvorlige og pasienten er ved bevissthet kan innholdet i magen tømmes ved å få personen til å kaste opp hvis legemidlet ble inntatt i løpet av den siste timen. Andre tiltak for å avgifte mage-tarmkanalen omfatter administrering av aktivt kull og et avføringsmiddel.

Kraftig stimulering eller konvulsjoner kan behandles med benzodiazepiner.

Det må sørges for intensiv pleie for å opprettholde tilfredsstillende sirkulasjon og respirasjon, eksterne nedkjølingsprosedyrer kan være påkrevd ved hyperpyreksi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika; psykostimulantia, midler ved ADHD og nootropika; sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA02

Virkningsmekanisme
Deksamfetamin er et sympatomimetisk amin med en sentralstimulerende og anorektisk aktivitet.

Farmakodynamiske effekter
Perifere virkninger omfatter forhøyet systolisk og diastolisk blodtrykk, og svak stimulerende virkning på bronkodilatasjon og respirasjon. Det foreligger ikke spesifikke bevis som klart etablerer mekanismen for hvordan amfetaminer produserer mentale og atferdsmessige virkninger hos barn, og det foreligger heller ikke bevis for hvordan disse virkningene er forbundet med sentralnervesystemets tilstand.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Deksamfetamin er svært lipofilt og absorberes raskt fra mage-tarmkanalen. Farmakokinetikken for tablettene ble målt hos 18 friske forsøkspersoner. Etter administrasjon av én tablett på 5 mg av Attentin tabletter ble gjennomsnittlig maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) på 11,5 ng/ml oppnådd etter omtrent 1,5 timer.

Distribusjon
Etter oralt inntak distribueres amfetaminer raskt til de viktigste organsystemene. Amfetaminer er svært fettløselige og kan trenge gjennom blod-hjernebarrieren. Konsentrasjonene som blir nådd i sentralnervesystemet kan være åtte ganger høyere enn plasmanivåene. Plasmabindingen av amfetamin ligger på mellom 15 og 34 %.

Biotransformasjon
Biotransformasjonen av amfetamin skjer i leveren, og omfatter hovedsakelig hydroksylering og konjugasjon med glukoronsyre noe som gir flere hydrofile komponenter som det er lettere å eliminere. Mindre mengder amfetamin omdannes til norefedrin ved oksidering. Hydroksylering produserer en aktiv metabolitt (o-hydroksynorefedrin) som fungerer som en falsk nevrotransmitter og kan stå for enkelte virkninger av legemidlet, spesielt hos kroniske brukere.

Eliminasjon
Amfetamin utskilles hovedsakelig i urinen, men tubulær reabsorpsjon er likevel relativt høy grunnet de lipofile egenskapene. Eliminasjonen av amfetamin er pH-avhengig, dvs. at ved lav pH vil omtrent 80 % av amfetaminen bli eliminert i uendret form innen 24 timer, i basisk urin vil bare 2–3 % av amfetaminet bli eliminert som fritt amfetamin. Biotilgjengeligheten for tablettene ble målt hos 18 friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) var 10,2 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier hos dyr for generell toksisitet, sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet for deksamfetamin viste ingen bivirkninger som ikke allerede er kjent hos mennesker.

I studier av reproduksjonstoksisiteten av deksamfetamin hos mus ble det observert en økt risiko for deformasjoner, men bare ved doser tilsvarende 41 ganger menneskelig dose. Hos rotter som ble behandlet med en dose tilsvarende 12,5 ganger menneskelig dose, og kaniner behandlet med doser av deksamfetamin tilsvarende opptil sju ganger menneskelig dose ble det ikke observert embryotoksiske virkninger.

Atferdsstudier hos gnagere viste forsinket utvikling, atferdsmessig sensibilisering samt økt motorisk aktivitet hos avkom etter prenatal eksponering til deksamfetamin ved doser som tilsvarer terapeutiske nivåer hos mennesker. Den kliniske relevansen for disse funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Isomalt (E953)
Magnesiumstearat
Jernoksid, gul (E 172) i Attentin 10 mg
Jernoksid, rød (E 172) i Attentin 20 mg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Attentin 10 mg
Esker inneholdende 20, 30, 48 eller 50 tabletter i blisterpakninger av PVC/PVdC forseglet med aluminiumsfolie.

Attentin 20 mg
Esker inneholdende 20, 28 eller 30 tabletter i blisterpakninger av PVC/PVdC forseglet med aluminiumsfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 15-10771
20 mg: 15-10772

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.08.2016
Dato for siste fornyelse: 03.07.2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2022