

1. LEGEMIDLETS NAVN

Elvanse 20 mg kapsler, harde
Elvanse 30 mg kapsler, harde
Elvanse 40 mg kapsler, harde
Elvanse 50 mg kapsler, harde
Elvanse 60 mg kapsler, harde
Elvanse 70 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

20 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 20 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 5,9 mg deksamfetamin.

30 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 30 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 8,9 mg deksamfetamin.

40 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 40 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 11,9 mg deksamfetamin.

50 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 50 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 14,8 mg deksamfetamin.

60 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 60 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 17,8 mg deksamfetamin.

70 mg kapsler: Hver kapsel inneholder 70 mg lisdeksamfetamindimesilat, tilsvarende 20,8 mg deksamfetamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Elvanse 20 mg kapsel: elfenbensfarget opak bunn og elfenbensfarget opak topp, med "S489" og "20 mg" i svart trykk.

Elvanse 30 mg kapsel: hvit opak bunn og rosa opak topp, med "S489" og "30 mg" i svart trykk.

Elvanse 40 mg kapsel: hvit opak bunn og blå/grønn opak topp, med "S489" og "40 mg" i svart trykk.

Elvanse 50 mg kapsel: hvit opak bunn og blå opak topp, med "S489" og "50 mg" i svart trykk.

Elvanse 60 mg kapsel: akvamarinblå opak bunn og akvamarinblå opak topp, med "S489" og "60 mg" i svart trykk.

Elvanse 70 mg kapsel: blå opak bunn og rosa opak topp, med "S489" og "70 mg" i svart trykk.

Hver kapsel er ca. 16 mm lang og 6 mm bred.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Elvanse er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram for hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) hos barn fra og med 6 år når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Elvanse er også indisert som del av et omfattende behandlingsprogram for hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) hos voksne med underliggende symptomer på ADHD i barndommen.

Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn, ungdommer og/eller voksne. Diagnosen skal være basert på fullstendig anamnese og evaluering av pasienten i henhold til de gjeldende DSM-kriteriene eller ICD-retningslinjene. Diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer.

Hos voksne er det påkrevd med symptomer på ADHD som allerede forelå i barndommen og kan bekreftes retrospektivt (i henhold til pasientens journal eller, hvis ikke tilgjengelig, ved hjelp av relevante og strukturerte instrumenter eller intervjuer). Basert på klinisk vurdering skal pasienten ha ADHD av minst moderat alvorlighetsgrad som vist ved minst moderat funksjonshemming i to eller flere situasjoner (for eksempel sosialt, akademisk og/eller arbeidsrelatert funksjonsevne), som påvirker flere aspekter av et individs liv.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test. For å kunne stille en adekvat diagnose må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

Elvanse er ikke indisert til alle voksne pasienter med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemidlet må ta hensyn til pasientens profil, inkludert en grundig vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad og kronisitet, potensial for misbruk, feilbruk eller avvikende bruk og klinisk respons på eventuell tidligere farmakoterapi for behandling av ADHD.

Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings-, atferds-, arbeidsrelaterte og sosiale tiltak, i tillegg til eventuell farmakoterapi, og målet er å stabilisere pasienten som har et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, impulsivitet, følelsesmessig labilitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre neurologiske signaler og unormal EEG. Læring kan være påvirket, men ikke nødvendigvis (for pediatriske pasienter).

Riktig tilrettelegging av opplæring er essensielt (for pediatriske pasienter), og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Elvanse skal alltid forskrives i henhold til indikasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av en egnet spesialist innen atferdsforstyrrelser.

Utredning før behandling

Før forskrivning er det nødvendig å gjøre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende anamnese bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiebakgrunn vedrørende plutselig hjertedød/uforklarlig død og nøyaktig registrering av vekt før behandling. Hos barn bør høyde og vekt registreres i et vektskjema (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Som med andre stimulerende legemidler bør potensialet for misbruk, feil bruk eller avvikende bruk av Elvanse vurderes før forskrivning (se pkt. 4.4).

Fortløpende oppfølging

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

- Blodtrykk og puls bør registreres ved hver dosejustering og minst hver sjette måned. Hos barn bør dette registreres i et persentilskjema.
- Hos barn: høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver sjette måned i et vekstskjema.
- Vekt bør registreres regelmessig hos voksne.
- Utvikling av *de novo* eller forverring av underliggende psykiatriske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering og deretter minst hver sjette måned og ved hvert besøk.

Pasienter bør overvåkes for risiko for avvikende bruk, feil bruk og misbruk av Elvanse.

Dosering

Doseringen bør individualiseres ut fra pasientens terapeutiske behov og respons. Nøyte dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med Elvanse.

Startdosen er 30 mg tatt én gang daglig om morgenen. Dersom legen mener at en lavere startdose er egnet, kan pasienter starte behandlingen med 20 mg tatt én gang daglig om morgenen.

Dosen kan økes med 10 eller 20 mg ca. én gang i uken. Elvanse skal gis oralt i laveste effektive dose.

Maksimal anbefalt dose er 70 mg/døgn. Høyere doser er ikke undersøkt.

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter dosejustering over en periode på 1 måned. Dersom det oppstår en paradoks forverring av symptomene eller andre uholdbare bivirkninger, bør doseringen reduseres eller avbrytes.

Administrasjonsmåte

Elvanse kan tas med eller uten mat.

Elvanse kan svelges hel, eller kapselen kan åpnes og hele innholdet tømmes ut og blandes med myk mat som yoghurt eller i et glass vann eller appelsinjuice. Dersom innholdet omfatter kompakt pulver, kan det brukes en skje til å bryte opp pulvet i myk mat eller væske. Innholdet skal omrøres til det er helt dispergert. Pasienten skal innta hele blandingen av myk mat eller væske omgående. Den skal ikke oppbevares. Virkestoffet løses helt opp når det er dispergert, men en film inneholdende inaktive innholdsstoffer kan være igjen i glasset eller beholderen etter at innholdet er inntatt.

Pasienten skal ikke ta noe mindre enn én kapsel per dag, og en kapsel skal ikke deles.

Dersom en dose glemmes, kan dosering med Elvanse gjenopptas neste dag. Ettermiddagsdoser bør unngås på grunn av fare for søvnløshet.

Langtidsbruk

Farmakologisk behandling av ADHD kan være påkrevd i lange perioder. Legen som velger å bruke Elvanse i lengre perioder (over 12 måneder) bør revurdere nytten av Elvanse minst én gang i året, og overveie prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi, fortrinnsvis i perioder fri fra skole eller jobb.

Eldre

Data er begrenset hos eldre pasienter; derfor kreves en grundig evaluering før behandling og kontinuerlig overvåking av blodtrykk og kardiovaskulær status (se pkt. 4.3 og 4.4). Eldre har nedsatt deksamfetaminclearance. Dosejustering kan derfor være nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Som følge av redusert clearance hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til < 30 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 30 ml/minutt) bør maksimaldosen ikke overskride 50 mg/døgn. Ytterligere dosereduksjon bør vurderes hos dialysepasienter. Lisdeksamfetamin og deksamfetamin er ikke dialyserbare.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Barn under 6 år

Elvanse bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefaling kan gis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor sympatomimetiske aminer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller mindre enn 14 dager etter behandling med MAO-hemmere (kan medføre hypertensiv krise, se pkt. 4.5).

Hypertyreose eller tyreotoksikose.

Urotilstander.

Symptomatisk kardiovaskulær sykdom.

Langtkommen arteriosklerose.

Moderat til alvorlig hypertensjon.

Glaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Misbruk og avhengighet

Stimulerende legemidler, inkludert lisdeksamfetamindimesilat, har et potensiale for misbruk, feil bruk, avhengighet eller avvikende ikke-terapeutisk bruk som leger bør vurdere ved forskrivning av dette legemidlet. Risikoen for feil bruk kan være større hos voksne (særlig unge voksne) enn hos barn. Stimulerende legemidler bør forskrives med forsiktighet til pasienter med tidligere stoffmisbruk eller -avhengighet.

Misbruk av amfetaminer kan føre til toleranse og psykologisk avhengighet med varierende grad av unormal atferd. Symptomer på amfetaminmisbruk kan blant annet være dermatoser, søvnløshet, irritabilitet, hyperaktivitet, emosjonell labilitet og psykose. Abstinenssymptomer som utmattelse (fatigue) og depresjon er rapportert.

Omsorgspersoner og/eller pasienter bør informeres om riktig oppbevaring og kassering av ubrukt legemiddel for å hindre at legemidlet kommer på avveie (f.eks. gjennom venner og slektninger).

Kardiovaskulære bivirkninger

Plutselig død hos pasienter med underliggende strukturelle hjertefeil eller andre alvorlige hjerteproblemer

Barn og ungdom: Plutselig død er rapportert hos barn og ungdom som tar sentralstimulerende legemidler, inkludert de med strukturelle hjertefeil eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om alvorlige hjerteproblemer alene innebærer en økt risiko for plutselig død, bør stimulerende legemidler vanligvis ikke brukes til barn eller ungdom med kjente alvorlige strukturelle hjertefeil, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt følsomhet for sympatomimetiske effekter av stimulerende legemidler.

Voksne: Plutselig død, slag og hjerteinfarkt er rapportert hos voksne som tar stimulerende legemidler i vanlige doser mot ADHD. Selv om stimulerende legemidlers rolle hos voksne også er ukjent, har voksne større sannsynlighet enn barn for å ha alvorlige strukturelle hjertefeil, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, koronarsykdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med slike hjertefeil bør vanligvis ikke behandles med stimulerende legemidler.

Hypertensjon og andre kardiovaskulære lidelser

Stimulerende legemidler gir en liten økning i gjennomsnittlig blodtrykk (ca. 2-4 mmHg) og gjennomsnittlig puls (ca. 3-6 slag i minuttet), og enkelte personer kan ha større økninger. Selv om de gjennomsnittlige endringene alene ikke forventes å ha kortsiktige konsekvenser, bør alle pasienter overvåkes for større endringer i puls og blodtrykk. Forsiktighet er indisert ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av økning i blodtrykk eller puls, f.eks. underliggende hypertensjon, hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt eller ventrikkelarytmi.

Lisdexamfetamin har vist seg å forlenge QTc-intervallet hos noen pasienter. Det bør gis med forsiktighet til pasienter med forlenget QTc-intervall, til pasienter behandlet med legemidler som påvirker QTc-intervallet, eller til pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Bruk av lisdeksamfetamindimesilat er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk kardiovaskulær sykdom, samt hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (se pkt. 4.3). Siden forekomsten av hypertensjon øker med økende alder, kreves det kontinuerlig overvåking av blodtrykk og kardiovaskulær status under behandling (se avsnitt 4.2).

Kardiomyopati

Kardiomyopati er rapportert ved kronisk amfetaminbruk. Det er også rapportert med lisdeksamfetamindimesilat.

Vurdering av kardiovaskulær status hos pasienter som behandles med stimulerende legemidler

For alle pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør det tas opp grundig anamnese (inkludert vurdering av familiebakgrunn vedrørende plutselig død eller ventrikkelarytmi) og foretas legeundersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere hjerteundersøkelser ved indikasjon på slik sykdom (f.eks. elektrokardiogram eller ekkokardiogram). Pasienter som utvikler symptomer som brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med stimulerende legemidler, bør omgående gjennomgå en hjerteundersøkelse.

Psykiatriske bivirkninger

Underliggende psykose

Bruk av stimulerende legemidler kan forverre symptomer på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser hos pasienter med underliggende psykotiske lidelser.

Bipolar sykdom

Spesiell forsiktighet bør utvises når stimulerende legemidler brukes til behandling av ADHD-pasienter med samtidig bipolar lidelse, på grunn av mulig utløsning av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med et stimulerende legemiddel bør pasienter med samtidige depressive symptomer utredes for å avgjøre om de har risiko for bipolar lidelse. En slik utredning bør omfatte en detaljert psykiatrisk anamnese, inkludert familiebakgrunn vedrørende selvmord, bipolar lidelse og depresjon.

Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer

Behandlingsrelaterte psykotiske eller maniske symptomer, f.eks. hallusinasjoner, vrangforestillinger eller mani, hos barn og ungdom uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av stimulerende legemidler i vanlige doser. Dersom det oppstår slike symptomer bør det vurderes om stimulerende legemidler kan være en mulig årsak, og om seponering av behandlingen kan være nødvendig.

Aggresjon

Aggressiv atferd eller fiendtlighet observeres ofte hos barn og ungdom med ADHD, og er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av visse legemidler indisert til behandling av ADHD, inkludert lisdexamfetamindimesilat. Stimulerende legemidler kan medføre aggressiv atferd eller fiendtlighet. Pasienter som begynner med ADHD-behandling bør overvåkes for utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet.

Tics

Stimulerende legemidler er rapportert å forverre motoriske og vokale tics og Tourettes syndrom. Klinisk utredning for tics og Tourettes syndrom hos barn og deres familier bør derfor foretas før bruk av stimulerende legemidler.

Langtids vekstpåvirkning (høyde og vekt)

Hos barn og unge i alderen 6 til 17 år

Stimulerende legemidler har vært forbundet med forsinket vektøkning og redusert høydevekst. Vekst bør følges under behandling med stimulerende legemidler, og det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke øker som forventet i høyde eller vekt. Høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver 6. måned.

I en kontrollert studie med pasienter i alderen 6 til 17 år var gjennomsnittlig (SD) endring i kroppsvekt etter syv uker -2,35 (2,084) kg for lisdexamfetamindimesilat, +0,87 (1,102) kg for placebo og -1,36 (1,552) kg for metylfenidathydroklorid.

Hos voksne

Stimulerende legemidler har vært forbundet med vekttap. Vekt bør følges under behandling med stimulerende legemidler, og det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som mister vekt.

Krampeanfall

Det foreligger visse kliniske holdepunkter for at stimulerende legemidler kan senke krampeterskelen hos pasienter med en anamnese med krampeanfall, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall og i svært sjeldne tilfeller hos pasienter uten tidligere krampeanfall eller EEG-holdepunkter for krampeanfall. Ved utvikling eller forverring av krampeanfall bør legemidlet seponeres.

Synsforstyrrelser

Akkommodasjonsvansker og tåkesyn er rapportert ved behandling med stimulerende legemidler.

Forskrivning og utlevering

For å begrense risikoen for at pasienten overdoserer bør minste mulige pakningsstørrelse av lisdeksamfetamindimesilat forskrives eller utleveres.

Bruk sammen med andre sympatomimetika

Lisdeksamfetamindimesilat bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker andre sympatomimetika (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro enzymhemming

Lisdeksamfetamindimesylat var ikke en *in vitro*-inhibitor av de større humane CYP450-isoformene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) i humane hepatiske mikrosomale suspensjoner, og var ikke en *in vitro*-inducer av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i dyrkede ferske humane hepatocytter. Lisdeksamfetamindimesylat var ikke et *in vitro*-substrat for P-gp i MDCKII-celler eller en *in vitro*-inhibitor av P-gp i Caco-2-celler og er derfor sannsynligvis ikke involvert i kliniske interaksjoner med legemidler som transporteres av P-gp-pumpen. En human *in vivo*-studie av lisdeksamfetamindimesylat førte ikke til en klinisk betydningsfull påvirkning på farmakokinetikken til legemidler som ble metabolisert av CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

Legemidler hvor blodnivå kan påvirkes av lisdeksamfetamindimesilat

Guanfacin med forsinket frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte bruk av guanfacin med forsinket frisetting sammen med lisdeksamfetamindimesilat en 19 % økning i guanfacins maksimale plasmakonsentrasjon (C_{max}), mens eksponeringen (areal under kurven, AUC) økte med 7 %. Disse små endringene forventes ikke å være av klinisk betydning. I denne studien ble det ikke observert noen effekt på deksamfetamineksponeringen etter samtidig bruk av guanfacin med forsinket frisetting og lisdeksamfetamindimesilat.

Venlafaksin med forsinket frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte bruk av 225 mg venlafaksin med forsinket frisetting, et CYP2D6-substrat, i kombinasjon med 70 mg lisdeksamfetamindimesilat en 9 % reduksjon i C_{max} og 17 % reduksjon i AUC for den primære aktive metabolitten o-desmetylvenlafaksin og en 10 % økning i C_{max} og 13 % økning i AUC for venlafaksin. Deksamfetamin kan være en svak CYP2D6-hemmer. Lisdeksamfetamin har ingen effekt på AUC og C_{max} for venlafaksin og o-desmetylvenlafaksin samlet. Disse små endringene forventes ikke å være av klinisk betydning. I denne studien ble det ikke observert noen effekt på deksamfetamineksponeringen etter samtidig bruk av venlafaksin med forsinket frisetting og lisdeksamfetamindimesilat.

Legemidler og tilstander som endrer pH i urin og påvirker amfetamins urinutskillelse og halveringstid

Ascorbinsyre og andre legemidler og tilstander (tiaziddiuretika, kosthold med høyt innhold av animalske proteiner, diabetes, respiratorisk acidose), som øker surhetsgraden i urinen, øker urinutskillelsen og reduserer halveringstiden for amfetamin. Natriumbikarbonat og andre legemidler og tilstander (kosthold med høyt innhold av frukt og grønnsaker, urinveisinfeksjoner og oppkast), som alkaliserer urinen, reduserer urinutskillelsen og øker halveringstiden for amfetamin.

Monoaminoksidasehemmere

Amfetamin bør ikke gis under eller de første 14 dagene etter administrasjon av monoaminoksidase (MAO)-hemmere, fordi det kan øke frisetningen av noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan medføre sterk hodepine og andre tegn på hypertensiv krise. Det kan oppstå forskjellige toksiske, neurologiske effekter og malign hyperpyreksi, av og til med fatalt utfall (se pkt. 4.3).

Serotonerge legemidler

Serotonergt syndrom har oppstått i sjeldne tilfeller i forbindelse med bruk av amfetaminer som lisdeksamfetamindimesilat når de gis sammen med serotonerge legemidler, inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er). Det er også rapportert i forbindelse med overdose av amfetaminer, inkludert lisdeksamfetamindimesilat (se pkt. 4.9).

Legemidler med effekt som kan reduseres av amfetamin

Antihypertensiva: Amfetamin kan redusere effekten til guanetidin og andre antihypertensiva.

Legemidler med effekt som kan forsterkes av amfetamin

Amfetamin forsterker den analgetiske effekten til narkotiske analgetika.

Legemidler som kan redusere amfetamins effekt

Klorpromazin: Klorpromazin blokkerer dopamin- og noradrenalinreseptorer, og hemmer dermed amfetamins sentralstimulerende effekter.

Haloperidol: Haloperidol blokkerer dopaminreseptorer, og hemmer dermed amfetamins sentralstimulerende effekter.

Litiumkarbonat: Amfetamins anorektiske og stimulerende effekter kan hemmes av litiumkarbonat.

Bruk sammen med alkohol

Det foreligger begrensede data vedrørende en mulig interaksjon med alkohol.

Interaksjoner med legemiddel/laboratorieprøver

Amfetamin kan forårsake en signifikant økning i plasmanivå av kortikosteroider. Denne økningen er størst om kvelden. Amfetamin kan interferere med steroidbestemmelser i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Deksamfetamin, lisdeksamfetamins aktive metabolitt, passerer placenta. Data fra en kohortstudie med totalt ca. 5 570 graviditeter eksponert for amfetamin i første trimester antyder ikke en økt risiko for

medfødte misdannelser. Data fra en annen kohortstudie med ca. 3 100 graviditeter eksponert for amfetamin under de første 20 ukene av graviditeten, antyder en økt risiko for svangerskapsforgiftning og prematur fødsel. Nyfødte eksponert for amfetamin under graviditeten kan få abstinenssymptomer.

I reproduksjonsstudier på dyr hadde lisdeksamfetamindimesilat ingen effekt på embryo/fosterutvikling eller overlevelse når det ble gitt oralt til drektige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat til juvenile rotter var forbundet med reduserte vekstmålinger ved klinisk relevant eksponering.

Legen bør diskutere behandling med lisdeksamfetamindimesilat med kvinnelige fertile pasienter. Lisdeksamfetamindimesilat skal kun brukes under graviditet dersom mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret.

Amming

Amfetamin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Lisdeksamfetamindimesilat bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effektene av lisdeksamfetamindimesilat på fertilitet og tidlig fosterutvikling har ikke blitt undersøkt i reproduksjonsstudier på dyr. Amfetamin har ikke vist skadelige effekter på fertilitet i en dyrestudie på rotter (se pkt. 5.3). Effektene av lisdeksamfetamindimesilat på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lisdeksamfetamindimesilat kan medføre svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsvansker og tåkesyn. Dette kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot disse mulige effektene, og informeres om at de bør unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring eller bruk av maskiner, dersom de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Bivirkninger observert ved behandling med lisdeksamfetamindimesilat gjenspeiler hovedsakelig bivirkninger som vanligvis er forbundet med bruk av stimulerende legemidler. Svært vanlige bivirkninger omfatter redusert appetitt, søvnløshet, munntørrehet, hodepine, smerter i øvre abdomen og vekttap.

Bivirkningstabell

Følgende tabell presenterer alle bivirkninger basert på kliniske studier og spontanrapportering.

Følgende definisjoner gjelder for frekvensterminologien som heretter brukes:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

En stjerne (*) indikerer at ytterligere informasjon for den aktuelle bivirkningen angis nedenfor tabellen.

System/Organklasse	Bivirkning	Barn (6 til 12 år)	Ungdom (13 til 17 år)	Voksne
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	Overfølsomhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	*Søvnløshet	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Uro	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Angst	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Logoré	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Redusert libido	Ikke relevant	Ikke rapportert	Vanlige
	Depresjon	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Tics	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Affektlabilitet	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Dysfori	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Eufori	Frekvens ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Psykomotorisk hyperaktivitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Bruksisme	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Dermatillomani	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Psykotiske episoder	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	Mani	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hallusinasjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
	Aggresjon	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
	Forverret Tourettes syndrom	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Rastløshet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Søvnighet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Krampeanfall	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	Dyskinesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Dysgeusi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Tåkesyn	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Mydriasis	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
	Takykardi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Hjertebank	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	QTc forlengning	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	Kardiomyopati	Frekvens ikke kjent	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
Karsykdommer	Raynauds fenomen	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	Epistaksis	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
	Diaré	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Forstoppelse	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Smerter i øvre abdomen	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
	Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Oppkast	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	*Eosinofil hepatitt	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
Hud- og underhuds- sykdommer	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Urticaria	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Utslett	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	*Angioødem	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent
	*Stevens-Johnsons syndrom	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent	Frekvens ikke kjent

System/Organklasse	Bivirkning	Barn (6 til 12 år)	Ungdom (13 til 17 år)	Voksne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erekttil dysfunksjon	Ikke relevant	Mindre vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Irritabilitet	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Fatigue (utmattelse)	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Nervøsitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Feber	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt blodtrykk	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	*Vekttap	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Søvnløshet

Omfatter søvnløshet, innsovningsvansker, intermediær søvnløshet og terminal søvnløshet.

Vekttap

I en 4 ukers kontrollert studie med lisdeksamfetamindimesilat hos barn i alderen 6 til 12 år, var gjennomsnittlig vekttap fra baseline til endepunkt 0,4, 0,9 og 1,1 kg hos pasienter som fikk henholdsvis 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdeksamfetamindimesilat, sammenlignet med 0,5 kg vektøkning hos pasienter som fikk placebo. Høyere doser var forbundet med større vekttap ved 4 ukers behandling. Tett oppfølging av vekt hos barn i alderen 6 til 12 år som fikk lisdeksamfetamindimesilat i 12 måneder, indikerer at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke hele året) reduserer veksthastigheten målt som kroppsvekt, vist som en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -13,4 i løpet av 1 år. Gjennomsnittlige persentiler ved baseline (n=271) og etter 12 måneder (n=146) var henholdsvis 60,9 og 47,2.

I en 4 ukers kontrollert studie med lisdeksamfetamindimesilat hos ungdom i alderen 13 til 17 år, var gjennomsnittlig vekttap fra baseline til endepunkt 1,2, 1,9 og 2,3 kg hos pasienter som fikk henholdsvis 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdeksamfetamindimesilat, sammenlignet med 0,9 kg vektøkning hos pasienter som fikk placebo. Tett oppfølging av vekt hos ungdom i alderen 13 til 17 år som fikk lisdeksamfetamindimesilat i 12 måneder, indikerer at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke hele året) reduserer veksthastigheten målt som kroppsvekt, vist som en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -6,5 i løpet av 1 år. Gjennomsnittlige persentiler ved baseline (n=265) og etter 12 måneder (n=156) var henholdsvis 66,0 og 61,5.

Hos barn og ungdom (mellom 6 og 17 år) som fikk lisdeksamfetamindimesilat gjennom to år, antyder nøye overvåking av vekten at konsistent medisinerings (dvs. behandling i 7 dager per uke gjennom de to årene) førte til forsinket vekst målt ved kroppsvekt. Hos barn og ungdom var gjennomsnittlig vektpersentil og standardavvik (SD) ved baseline (n=314) og 24 måneder (uke 104, n=189) henholdsvis 65,4 (SD 27,11) og 48,2 (SD 29,94). Alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil over 2 år var -16,9 (SD 17,33).

I en kontrollert klinisk studie med lisdeksamfetamindimesilat hos barn i alderen 4 til 5 år som fikk 5–30 mg lisdeksamfetamindimesilat, var det ingen klinisk betydningsfulle endringer i vekt fra baseline etter 6 ukers oppfølging. Nøye oppfølging av vekt hos barn i alderen 4 til 5 år som fikk lisdeksamfetamindimesilat over 12 måneder i en åpen forlengelsesstudie, tyder på at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke gjennom hele året) reduserer veksthastigheten målt etter kroppsvekt, som vist ved en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -17,92 (SD=13,767) over 1 år. De gjennomsnittlige persentilene ved baseline (n=113) og 12 måneder (n=69) var henholdsvis 66,51 (SD=25,173) og 47,45 (SD=26,144).

Eosinofil hepatitt

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

Angioødem

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

Stevens-Johnsons syndrom

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

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

Forsinket frisetting av deksamfetamin etter administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat bør vurderes ved behandling av pasienter med overdosering.

Manifestasjoner av akutt overdosering med amfetamin omfatter rastløshet, skjelving, hyperrefleksi, rask respirasjon, forvirring, aggresjon, hallusinasjoner, panikktilstander, hyperpyreksi og rabdomyolyse. Fatigue (utmattelse) og depresjon er vanlige følger av den sentralnervøse stimuleringen. Kardiovaskulære effekter omfatter arytmi, hypertensjon eller hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Gastrointestinale symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré og abdominalkramper. Fatal forgiftning foregår vanligvis av kramper og koma.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot overdosering av amfetamin. Behandling av akutt amfetaminforgiftning er hovedsakelig symptomatisk og kan omfatte bruk av medisinsk kull, bruk av avføringsmiddel og sedasjon.

Lisdeksamfetamin og deksamfetamin er ikke dialyserbare.

Ved amfetaminoverdose må man kontakte Giftinformasjonen for veiledning eller behandle som klinisk indisert. Den forelengede virkningen til amfetamin må tas i betraktning når man behandler pasienter med overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06B A12.

Virkningsmekanisme

Lisdeksamfetamindimesilat er et farmakologisk inaktivt prodrug. Etter oral administrasjon blir lisdeksamfetamin raskt absorbert fra gastrointestinaltraktus og hydrolysert hovedsakelig av røde blodceller til deksamfetamin, som er ansvarlig for legemidlets aktivitet.

Amfetamin er et ikke-katekolamin, sympatomimetiske amin med CNS-stimulerende aktivitet. Den terapeutiske virkemåten til amfetamin ved ADHD er ikke helt klarlagt, men den antas å skyldes evnen til å blokkere reopptak av noradrenalin og dopamin i det presynaptiske nevron og øke frisettingen av

disse monoaminene i det ekstranevrone rommet. Prodrugget lisdeksamfetamin bindes ikke til seter ansvarlige for reopptak av noradrenalin og dopamin *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lisdeksamfetamindimesilatets effekt ved behandling av ADHD er vist i tre kontrollerte studier med barn i alderen 6 til 12 år, tre kontrollerte studier med ungdom i alderen 13 til 17 år, tre kontrollerte studier med barn og ungdom (6 til 17 år) og fire kontrollerte studier med voksne som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for ADHD.

I kliniske studier med barn og voksne vedvarte effekten av lisdeksamfetamindimesilat 13 timer etter dosering hos barn og 14 timer hos voksne, når legemidlet ble tatt én gang daglig om morgenen.

Pediatrisk populasjon

Trehundreogtrettiseks (336) pasienter i alderen 6-17 år ble evaluert i den avgjørende europeiske fase 3-studien SPD489-325. I denne syv ukers, randomiserte, dobbeltblindede, doseoptimaliserte studien med placebo og aktiv kontroll viste lisdeksamfetamindimesilat signifikant større effekt enn placebo.

ADHD graderingsskala (RS, rating scale) er et mål for kjernesymptomene ved ADHD. Placebojustert gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore var 18,6 ($p < 0,001$) hos pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesilat. Ved hvert besøk under behandlingen og ved endepunktet var prosentandelen av forsøkspersoner som oppfylte forhåndsdefinerte responskriterier (en ≥ 30 % reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore og en CGI-I-verdi på 1 eller 2) signifikant høyere ($p < 0,001$) for lisdeksamfetamindimesilat enn for placebo. Endepunktet i denne studien er definert i tabell 1. Resultatene var også signifikant høyere for lisdeksamfetamindimesilat enn for placebo når responskriterienes enkeltkomponenter ble evaluert. I tillegg overskred ikke gjennomsnittlig score for ADHD-symptomer etter seponering av behandlingen baselinescore før behandling, noe som indikerer at det ikke var noen tilbakevirkende effekt.

I tillegg til en reduksjon av symptomer, har kliniske studier vist at lisdeksamfetamindimesilat bedrer funksjonelle utfall signifikant. Spesifikt viste 75,0 % av forsøkspersonene som fikk lisdeksamfetamindimesilat i studie SPD489-325 bedring (definert som “svært mye bedret” eller “mye bedret”) på graderingsskala for bedring av klinisk totalinntrykk (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I) sammenlignet med 14,2 % for placebo ($p < 0,001$).

Lisdeksamfetamindimesilat viste signifikant bedring i barns oppnåelse med hensyn til akademisk yteevne, målt med helserelatert livskvalitetsinstrument, foreldres rapportskjema for barns helse- og sykdomsprofil i barnevern (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE:PRF, Achievement Domain). Lisdeksamfetamindimesilat viste en signifikant bedring fra baseline sammenlignet med placebo (lisdeksamfetamindimesilat 9,4 mot placebo -1,1) med en gjennomsnittlig forskjell mellom de to behandlingsgruppene på 10,5 ($p < 0,001$).

Tabell 1: Resultater fra studie SPD489-325 ved endepunktet¹ (fullt analysesett)

	Lisdeksamfetamindimesilat	Placebo	Metylfenidathydroklorid
Endring i ADHD-RS IV totalscore			
Minste kvadraters metode	-24,3	-5,7	-18,7
Effektstørrelse (mot placebo)	1,804	N/A	1,263
p-verdi (mot placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
ADHD-RS-IV-respondere			
Pasienter som viste respons ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Forskjell i respons fra placebo	61,0	N/A	45,6
p-verdi (mot placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
CGI-I-respondere			
Pasienter som viste bedring ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Forskjell i bedring fra placebo	60,8	N/A	44,7
p-verdi (mot placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001

	Lisdeksamfetamindimesilat	Placebo	Metylfenidathydroklorid
Endring i CHIP-CE: PRF Achievement Domain			
Minste kvadraters metode	9,4	-1,1	6,4
Effektstørrelse (mot placebo)	1,280	N/A	0,912
p-verdi (mot placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001

¹ Endepunkt = siste besøk under behandlingen etter baseline, i doseoptimaliserings- eller dosevedlikeholdsperioden (besøk 1-7) med en valid verdi

² Respons er definert som prosentvis reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore ≥ 30 %

³ Bedring ("svært mye bedret" eller "mye bedret")

Tilsvarende resultater for ADHD-RS og CGI-I er vist i to placebokontrollerte studier, én med barn (n=297) og én med ungdom (n=314), begge gjennomført i USA.

En dobbeltblindet, randomisert, doseoptimalisert studie med aktiv kontroll ble gjennomført hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år (n=267) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. I denne ni uker lange studien ble pasienter randomisert (1:1) til en daglig morgendose med lisdeksamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/døgn) eller atomoksetin (dosert etter pasientens vekt opp til 100 mg). I en 4 ukers doseoptimaliseringsperiode ble pasientene titrert til en optimal dose, basert på behandlingsrelaterte bivirkninger og klinisk vurdering, ble nådd. Pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesilat hadde kortere tid til første respons sammenlignet med pasienter behandlet med atomoksetin (median 13,0 mot 21,0 dager, $p=0,003$), hvor respons var definert som en CGI-I score på 1 (svært mye bedret) eller 2 (mye bedret) på ett av besøkene i den dobbeltblindede behandlingsperioden. På tvers av alle besøkene i den dobbeltblindede behandlingsperioden var andelen av respondere i lisdeksamfetamindimesilatgruppen konsekvent høyere enn andelen av respondere i atomoksetingruppen. Forskjellen varierte fra 16 til 24 %. Ved studieendepunktet var endringen fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore beregnet ved minste kvadraters metode, for lisdeksamfetamindimesilat og atomoksetin henholdsvis -26,1 og -19,7, med en forskjell mellom gruppene på -6,4.

To dobbeltblindede aktivt kontrollerte studier med parallelle grupper (OROS-MPH [Concerta]) er utført hos ungdom med ADHD fra 13 til 17 år. Begge studiene omfattet også en referansearm som fikk placebo. Den 8-ukers doseoptimaliseringsstudien (SPD489-405) hadde en 5-ukers doseoptimaliseringsperiode og en 3-ukers dosevedlikeholdsperiode. I løpet av doseoptimaliseringsperioden ble forsøkspersonene titrert én gang ukentlig basert på behandlingstrengende bivirkninger og klinisk respons på en optimal dose på 30, 50 eller 70 mg/døgn (for forsøkspersoner i SPD489-gruppen) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/døgn (for forsøkspersoner i OROS-MPH-gruppen), som ble opprettholdt gjennom en 3-ukers dosevedlikeholdsperiode. Gjennomsnittsdosen ved endepunktet var 57,9 mg og 55,8 mg for henholdsvis SPD489 og OROS-MPH. Ved denne studien ble verken SPD489 eller OROS-MPH påvist å være statistisk overlegen de andre produktene ved uke 8. 6-ukersstudien med fast dose (SPD489-406) hadde en 4-ukers titreringsperiode med tvungen dose og en 2-ukers dosevedlikeholdsperiode. Ved høyeste dose av SPD489 (70 mg) og OROS-MPH (72 mg) ble SPD489-behandlingen påvist å være overlegen OROS-MPH målt både ved primær (endring fra baseline i uke 6 i totalscore for ADHD-RS) og sentral sekundær effektanalyse (ved siste studieavtale på CGI-I) (se tabell 2).

Tabell 2: Endring fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore og endepunkt på CGI-I (fullt analysesett)

SPD489-405	Primær ved uke 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Baseline totalscore	N Gjennomsnitt (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Endring fra baseline ved uke 8	N Minste kvadraters metode (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH forskjell	Minste kvadraters metode (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstørrelse [b] p-verdi	NA	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	NA

	Aktiv mot placebo forskjell	Minste kvadraters metode (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstørrelse [b] p-verdi	NA	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 <0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 <0,0001
	Sentral sekundært endepunkt CGI-I				
	Forsøkspersoner analysert (n)		89	178	184
	Bedret (%) [c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
	Ikke bedret (%) [d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
	Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH [e]		NA	0,6165	NA
	Aktiv behandling mot placebo [e]		NA	<0,0001	<0,0001
SPD489-406	Primær ved uke 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Baseline totalscore	N	106	210	216
		Gjennomsnitt (SE)	36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
	Endring fra baseline ved uke 6	N	93	175	181
		Minste kvadraters metode (SE) [a]	-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-22,1 (0,73)
	Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH forskjell	Minste kvadraters metode (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstørrelse [b] p-verdi	NA	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	NA
	Aktiv mot placebo forskjell	Minste kvadraters metode (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstørrelse [b] p-verdi	NA	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 <0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 <0,0001
	Sentral sekundært endepunkt CGI-I				
	Forsøkspersoner analysert (n)		106	210	216
	Bedret (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
	Ikke bedret (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
	Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH[e]		NA	0,0188	NA
	Aktiv behandling mot placebo [e]		NA	<0,0001	0,0002

[a] Fra en blandet effektmodell for gjentatte målinger (MMRM) som inkluderer behandlingsgruppe, nominelt besøk, interaksjon mellom behandlingsgruppe og besøk som faktorer, baseline ADHD-RS-IV totalscore som kovariat og justering for interaksjon mellom baseline ADHD-RS-IV totalscore og besøk. Modellen er basert på en REML-estimeringsmetode og bruker en ustrukturert kovarianstype.

[b] Effektstørrelsen er forskjellen i minste kvadraters metode delt på estimert standardavvik fra ustrukturert kovariansmatriks.

[c] Kategorien Bedret omfatter responsen Svært mye bedret og Mye bedret.

[d] Kategorien Ikke bedret omfatter responsen Minimalt bedret, Ingen endring, 'Minimalt forverret, Mye forverret og Svært my forverret.

[e] Fra en CMH-test stratifisert etter baseline CGI-S.

Merk: N = antall forsøkspersoner i hver behandlingsgruppe, n = antall forsøkspersoner analysert.

I en åpen sikkerhetsstudie over 2 år som ble utført hos barn og ungdom (fra 6 til 17 år) med ADHD deltok 314 pasienter. Av disse fullførte 191 pasienter studien.

I tillegg ble vedvarende effekt vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert seponeringsstudie med barn og ungdom i alderen 6 til 17 år (n=157) som oppfylte diagnosekriteriene for ADHD (DSM-IV-kriteriene). Pasienter ble optimalisert med åpen behandling med lisdeksamfetamindimesilat over en lengre periode (minst 26 uker) før inklusjon i den 6 uker lange randomiserte seponeringsperioden. Egnede pasienter ble randomisert til å fortsette å få sin optimaliserte dose av lisdeksamfetamindimesilat eller bytte til placebo. Pasienter ble observert for tilbakefall (behandlingssvikt) i den 6 uker lange dobbeltblindede fasen. Behandlingssvikt ble definert som en økning ≥ 50 % (forverring) i ADHD-RS totalscore og en økning ≥ 2 poeng i CGI-S-score sammenlignet med score ved inklusjon i den dobbeltblindede, randomiserte seponeringsperioden. Behandlingssvikten var signifikant lavere ($p < 0,001$) hos forsøkspersoner som fikk lisdeksamfetamindimesilat (15,8 %) sammenlignet med placebo (67,5 %). Hos de fleste forsøkspersonene (70,3 %) med behandlingssvikt uavhengig av behandling, ble ADHD-symptomene forverret i eller før besøket i uke 2 etter randomisering.

En studie av sikkerhet og effekt med faste doser ble utført på barn i alderen 4 til 5 år med ADHD. Forsøkspersonene ble randomisert i forholdet 5:5:5:5:6 til lisdeksamfetamindimesilat (5, 10, 20, 30 mg dosestyrke) eller placebo (se også pkt. 5.2). Varigheten av den dobbeltblindede evalueringsperioden var 6 uker. I denne studien var de vanligste rapporterte behandlingstrengende bivirkningene for

forsøkspersoner som fikk Elvanse, redusert appetitt (13,7 % av forsøkspersonene), irritabilitet (9,6 % av forsøkspersonene) og affektlabilitet og hoste (4,8 % av forsøkspersonene hver). I en 52 ukers åpen studie var den vanligste behandlingstrengende bivirkningen redusert appetitt (15,9 %) (se pkt. 4.8).

Voksen populasjon

Effekten til lisdeksamfetamindimesilat ved behandling av voksne som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD, ble fastslått i fire kontrollerte studier med 846 pasienter.

Voksenstudie 1 var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med parallelle grupper som ble gjennomført hos voksne (n=420). I denne 4ukers studien ble pasientene randomisert til faste dosebehandlingsgrupper som fikk sluttdoser på 30, 50 eller 70 mg lisdeksamfetamindimesylat eller placebo. Alle pasienter som fikk lisdeksamfetamindimesylat, ble satt på 30 mg i den første behandlingsuken. Pasienter som ble plassert i 50 og 70 mg dosegruppene, ble titrert med 20 mg per uke til de oppnådde sin tildelte dose. Signifikant bedring av ADHD-symptomer, basert på utprøvers vurdering på ADHD-RS totalscore for spørsmål for voksne, ble observert ved endepunkt for alle doser av lisdeksamfetamindimesilat sammenlignet med placebo (se tabell 1). Behandling med lisdeksamfetamindimesilat reduserte graden av funksjonshemming signifikant målt som bedring på CGI-I graderingsskala sammenlignet med placebo.

Tabell 3: Endring fra baseline til endepunkt i ADHD-RS totalscore for spørsmål for voksne på endepunkt¹ (fullt analysesett)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Baseline totalscore	N	62	115	117	120
	Gjennomsnitt (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Endring fra baseline ved endepunkt	N	62	115	117	120
	Minste kvadraters metode (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Placebojustert forskjell	Minste kvadraters metode (95 % KI)	Ikke relevant	-8,04 (-12,14, -3,95)	-9,16 (-13,25, -5,08)	-10,41 (-14,49, -6,33)
	p-verdi		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹ Endepunkt er siste behandlingsuke etter randomisering der en gyldig ADHD-RS-IV totalscore oppnås.

Merk: Dunnetts test ble brukt til konstruksjon av Cis og p-verdier; p-verdier er de justerte p-verdiene og bør sammenlignes med en kritisk alfa på 0,05.

SD= standardavvik, SE=standardfeil.

Voksenstudie 2 var en 10-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie som ble gjennomført for å vurdere endring i eksekutivfunksjonsatferd, nøkkelresultater for livskvalitet og ADHD-symptomer hos voksne med ADHD og en klinisk signifikant nedsatt eksekutivfunksjon. Studien omfattet voksne i alderen 18 til 55 år (n=161) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD som vurderte ved en totalscore på ≥ 65 på BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite) T-score etter pasientrapportering og en score på ≥ 28 ved hjelp av ADHD-RS med spørsmål for voksne ved baselinebesøket. Ved uke 10 var gjennomsnittlig pasientrapportert BRIEF-A GEC T-score 68,3 for placebogruppen og 57,2 for SPD489-gruppen, noe som representerte endringer i minste kvadraters metode fra baseline på henholdsvis -11,1 og -22,3. Effektstørrelsen var 0,74 til fordel for SPD489-gruppen. Forskjellen i endring i minste kvadraters metode fra baseline til uke 10 (-11,2) var signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesylatgruppen sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$). Sekundære effektmål på AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS med spørsmål for voksne, CGI-I og ADHD-indeks T-score på CAARS-O:S (Connors' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alle signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesylatgruppen sammenlignet med placebo.

Voksenstudie 3 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenteroverkrysningsstudie. Denne studien med lisdeksamfetamindimesylat var utformet for å simulere et arbeidsmiljø og omfattet 142 voksne. Etter en 4-ukers åpen doseoptimaliseringsfase med lisdeksamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag om morgenen) ble pasientene randomisert til én av to behandlingssekvenser: 1)

lisdeksamfetamindimesylat (optimalisert dose) etterfulgt av placebo, hver i én uke, eller 2) placebo etterfulgt av lisdeksamfetamindimesylat hver i én uke. Effektvurderinger fant sted i slutten av hver uke, ved hjelp av PERMP (Permanent Product Measure of Performanc). PERMP er en ferdighetsjustert matteprøve som måler oppmerksomhet ved ADHD. Behandling med lisdeksamfetamindimesyla sammenlignet med placebo førte til en statistisk signifikant bedring i oppmerksomheten på alle tidspunkt etter dosering, som målt ved gjennomsnittlige PERMP totalscore i løpet av én vurderingsdag samt ved hvert målt tidspunkt. PERMP-vurderingen ble administrert før dosering (-0,5 time) og 2, 4, 8, 10, 12 og 14 timer etter dosering.

Voksenstudie 4 undersøkte effektoppretholdelse. Denne studien var en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert studie utformet med avslutning av behandling hos voksne i alderen 18 til 55 (n=123) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. Ved studiestart måtte pasientene ha hatt dokumentert behandling med lisdeksamfetamindimesylat i minst 6 måneder og måtte dokumentere behandlingsrespons som definert ved CGI-S ≤ 3 og totalscore på ADHD-RS med spørsmål for voksne < 22 . ADHD-RS totalscore med spørsmål for voksne et mål på kjernesymptomer på ADHD. Pasienter som opprettholdt behandlingsrespons ved uke 3 av den åpne behandlingsfasen (n=116) var kvalifisert til å bli med i den dobbeltblindede, randomiserte fasen for avslutning av behandling og fikk sin startdose med lisdeksamfetamindimesylat (n=56) eller placebo (n=60). Opprettholdelse av effekt for pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesylat ble dokumentert med signifikant lavere andel behandlingssvikt ($< 9\%$) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (75 %) i den dobbeltblindede, randomiserte fasen for avslutning av behandling. Behandlingssvikt var definert som en $\geq 50\%$ økning (forverring) i ADHD-RS totalscore med spørsmål for voksne og ≥ 2 -punkts økning i CGI-S-score sammenlignet med score ved start av den dobbeltblindede randomiserte fasen for avslutning av behandlingen.

Studier av misbrukstendens

I en studie av misbrukstendens hos mennesker, når ekvivalente orale doser på 100 mg lisdeksamfetamindimesilat og 40 mg deksamfetaminsulfat med umiddelbar frisetting ble gitt til individer med tidligere legemiddelmisbruk, ga 100 mg lisdeksamfetamindimesilat subjektive responser på en skala for "legemiddelbehagende effekter (Drug Liking Effects)" (primært endepunkt) som var signifikant lavere sammenlignet med 40 mg deksamfetamin med umiddelbar frisetting. Oral administrasjon av 150 mg lisdeksamfetamindimesilat ga imidlertid økninger i positive subjektive responser på denne skalaen, som var sammenlignbare med positive subjektive responser forårsaket av 40 mg oral deksamfetaminsulfat med umiddelbar frisetting og 200 mg dietylpropion.

Intravenøs administrasjon av 50 mg lisdeksamfetamindimesilat til individer med tidligere legemiddelmisbruk ga positive subjektive responser på skalaer som målte "legemiddelbehagende", "eufori", "amfetamineffekter" og "benzedrineffekter" som var høyere enn med placebo, men lavere enn med en ekvivalent dose (20 mg) av intravenøs deksamfetamin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes lisdeksamfetamindimesilat raskt fra gastrointestinaltraktus hos friske voksne og barn (6 til 12 år) med ADHD, og dette antas å medieres av transportproteinet PEPT1 som har høy kapasitet.

Mat påvirker ikke observert AUC og C_{max} for deksamfetamin hos friske forsøkspersoner etter orale enkeltdoser av 70 mg lisdeksamfetamindimesilat, men det forlenger t_{max} med ca. 1 time (fra 3,8 timer i fastende tilstand til 4,7 timer etter et fettrikt måltid). Etter 8 timers faste var AUC for deksamfetamin ekvivalent etter oral administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat som oppløsning og intakte kapsler.

Distribusjon

Hos 18 barn (6 til 12 år) med ADHD var t_{max} for deksamfetamin ca. 3,5 timer etter orale enkeltdoser av lisdeksamfetamindimesilat på 30 mg, 50 mg eller 70 mg gitt etter 8 timers faste over natten. t_{max} for lisdeksamfetamindimesilat var ca. 1 time. Det ble fastslått en lineær farmakokinetikk for deksamfetamin i doseområdet 30 mg til 70 mg etter orale enkeltdoser av lisdeksamfetamindimesilat hos barn i alderen 6 til 12 år.

Vekt-/dosenormalisert AUC og C_{max} for deksamfetamin var henholdsvis 22 % og 12 % lavere hos voksne kvinner enn hos menn på dag 7 etter en lisdeksamfetamindose på 70 mg/døgn i 7 dager. Vekt-/dosenormaliserte AUC- og C_{max} -verdier var de samme hos jenter og gutter etter enkeltdoser på 30-70 mg.

Det er ingen akkumulering av deksamfetamin ved steady state hos friske voksne, og ingen akkumulering av lisdeksamfetamindimesilat etter dosering én gang daglig i 7 påfølgende dager.

Biotransformasjon

Lisdeksamfetamindimesilat omdannes til deksamfetamin og l-lysin ved metabolisme i blod, hovedsakelig som følge av hydrolytisk aktivitet i røde blodceller. Røde blodceller har høy kapasitet for metabolisme av lisdeksamfetamin, da *in vitro*-data har vist at betydelig hydrolyse finner sted selv ved lave hematokritnivåer. Lisdeksamfetamin metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzymen.

Amfetamin oksideres i posisjon 4 i benzenringen slik at 4-hydroksyamfetamin dannes, eller i sidekjedens α - eller β -karboner slik at henholdsvis alfahydroksyamfetamin eller noradrenalin dannes. Både noradrenalin og 4-hydroksyamfetamin er aktive og oksideres deretter til 4-hydroksynoradrenalin. Alfahydroksyamfetamin deamineres til fenylaceton som til slutt danner benzosyre og dets glukuronid og glysinkonjugatet hippursyre. Selv om enzymene involvert i amfetaminmetabolisme ikke er klart definert, er det kjent at CYP2D6 er involvert ved dannelsen av 4-hydroksamfetamin.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av en 70 mg dose radioaktivmerket lisdeksamfetamindimesilat til 6 friske forsøkspersoner, ble ca. 96 % av den orale dosens radioaktivitet gjenfunnet i urin og kun 0,3 % ble gjenfunnet i feces i løpet av 120 timer. Av radioaktiviteten som ble gjenfunnet i urin var 42 % av dosen relatert til amfetamin, 25 % til hippursyre og 2 % til intakt lisdeksamfetamin. Plasmakonsentrasjonen av uforandret lisdeksamfetamin er lav og midlertidig, og vanligvis ikke kvantifiserbar 8 timer etter administrasjon. Lisdeksamfetamins eliminasjonshalveringstid i plasma var vanligvis i gjennomsnitt kortere enn én time i studier med lisdeksamfetamindimesilat hos friske forsøkspersoner. Deksamfetamins halveringstid er 11 timer.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til deksamfetamin, evaluert ved clearance, er lik hos barn (i alderen 6 til 12 år) og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med ADHD og friske voksne forsøkspersoner etter korrigering for kroppsvekt.

Systemisk deksamfetamineksponering er lik hos menn og kvinner som får samme mg/kg dose.

Formelle farmakokinetiske studier av rase er ikke utført. Det er ingen holdepunkter for at etnisitet påvirker farmakokinetikken til lisdeksamfetamindimesilat.

I en farmakokinetisk studie med 40 forsøkspersoner (8 forsøkspersoner i hver av fem nyrefunksjonsgrupper: normal, lett nedsatt, moderat nedsatt, alvorlig nedsatt og terminal nyresykdom) var deksamfetaminclearance redusert fra 0,7 l/time/kg hos normale forsøkspersoner til 0,4 l/time/kg hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til < 30 ml/minutt/1,73 m² eller CrCl < 30 ml/minutt).

Gjennomsnittlig steady state-eksponering overfor deksamfetamin var ca. 44 % høyere hos pediatriske pasienter i alderen 4 til 5 år sammenlignet med pasienter i alderen 6 til 11 år i pediatriske populasjoner som fikk samme dose (30 mg/dag), basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

I en studie med 47 forsøkspersoner i alderen 55 år eller eldre var deksamfetamin clearance ca. 0,7 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen 55 til 74 år og 0,55 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen ≥ 75 år. Dette er lett redusert sammenlignet med hos yngre voksne (ca. 1 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen 18 til 45 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av misbrukstendens indikerer at lisdeksamfetamindimesilat kan gi subjektive effekter hos rotter og aper tilsvarende de fra det sentralstimulerende legemidlet deksamfetamin, men de starter senere og er forbigående. Belønningseffektene bestemt i studier med egenadministrering er lavere enn med metylfenidat eller kokain.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering var hovedfunnene atferdsendringer, som økt aktivitet typisk ved bruk av stimulerende legemidler, med relatert reduksjon i kroppsvektøkning, vekstmålinger og matinntak, som anses å være en følge av en sterk farmakologisk respons.

Lisdeksamfetamindimesilat var ikke gentoksisk når det ble testet *in vitro* i Ames test og muselymfomtest, eller *in vivo* i mikronukleustest med musebenmarg. Karsinogenitetsstudier av lisdeksamfetamindimesilat har ikke blitt utført. Det ble ikke funnet holdepunkter for karsinogenitet i studier hvor *d*-, *l*-amfetamin (enantiomerforhold 1:1) ble gitt i fôret til mus og rotter i 2 år i doser inntil 30 mg/kg/døgn hos hannmus, 19 mg/kg/døgn hos hunnmus og 5 mg/kg/døgn hos hann- og hunnrotter.

Lisdeksamfetamindimesilat hadde ingen effekt på embryo/fosterutvikling eller -overlevelse når det ble gitt oralt til drektige rotter i doser inntil 40 mg/kg/døgn og kaniner i doser inntil 120 mg/kg/døgn.

Åkutt administrering av høye doser amfetamin (*d*- eller *d,l*-) har vist seg å gi langvarige nevrotoksiske effekter hos gnagere, inkludert irreversibel nervefiberskade. I definitive toksisitetsstudier med lisdeksamfetamindimesilat hos juvenile rotter og hunder ble det imidlertid ikke observert noen uønskede endringer i sentralnervesystemet. Hvilken signifikans disse funnene har for mennesker er ikke kjent.

Amfetamin (*d*- til *l*-enantiomerforhold 3:1) hadde ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos rotter ved doser inntil 20 mg/kg/døgn.

Flere studier med gnagere indikerer at prenatal eller tidlig postnatal eksponering for amfetamin (*d*- eller *d,l*-) i doser tilsvarende de som brukes klinisk, kan medføre langsiktige nevrokjemiske og atferdsendringer. Rapporterte atferdseffekter omfatter lærings- og hukommelsesvansker, endret lokomotorisk aktivitet og endret seksualfunksjon. Tilsvarende studier er ikke utført med lisdeksamfetamindimesilat. Imidlertid ble en vurdering av fertilitet etter avsluttet behandling med lisdeksamfetamindimesilat inkludert i en toksisitetsstudie på juvenile rotter, uten at det ble observert noen negative effekter på fertiliteten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 572)

Kapselskall

Gelatin

20 mg: titandioksid (E 171) og gult jernoksid (E 172).

30 mg: titandioksid (E 171) og erytrosin (E 127).

40 mg: titandioksid (E 171), briljantblå FCF (E 133), svart jernoksid (E 172) og gult jernoksid (E 172).

50 mg: titandioksid (E 171) og briljantblå FCF (E 133).

60 mg: titandioksid (E 171) og briljantblå FCF (E 133).

70 mg: titandioksid (E 171), briljantblå FCF (E 133) og erytrosin (E 127).

Trykksverte

Skjellakk (E 904)

Kaliumhydroksid (E 525)

Svart jernoksid (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Ammoniakkoppløsning, konsentrert (E 527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenboks med høy tetthet og barnesikret polypropylenlokk med en indre folieforsegling.

Pakningsstørrelser: 28 eller 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2, D02 HW68

Irland

Tel: +800 6683 8470

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 14-10265
30mg: 11-8762
40 mg: 14-10266
50mg: 11-8763
60 mg: 14-10267
70mg: 11-8764

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

21.02.2013 (30 mg, 50 mg, 70 mg), 23.06.2015 (20 mg, 40 mg, 60 mg)

Dato for siste fornyelse:

23.02.2017 (30 mg, 50 mg, 70 mg), 03.05.2020 (20 mg, 40 mg, 60 mg)

10. OPPDATERINGSDATO

06.01.2025