

1. LEGEMIDLETS NAVN

Silarosa 10 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 10 mg lisdeksamfetmindimesilat, tilsvarende 2,95 mg deksamfetamin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Silarosa inneholder 1 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E 219), 0,1 mg natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217) og 100 mg propylenglykol (E 1520) per ml mikstur, oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar og fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

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.

Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings- og sosiale tiltak, i tillegg til farmakoterapi. Målet er å stabilisere barn med et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, følelsesmessig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis.

Silarosa er ikke indisert hos alle barn med ADHD, og en avgjørelse om bruk av legemidlet må være basert på en svært grundig vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad og kronisk grad i relasjon til barnets alder samt potensiale for misbruk, feil bruk eller avvikende bruk.

Riktig tilrettelegging av opplæring er essensielt, og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Lisdeksamfetamin bør alltid brukes på denne måten i henhold til godkjent indikasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under tilsyn av en egnet spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn

og/eller ungdom.

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 psykiske lidelser eller symptomer, familiebakgrunn vedrørende plutselig hjertedød/uforklarlig død og nøyaktig registrering av høyde og vekt i et vekstskjema før behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

Fortløpende oppfølging

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

Blodtrykk og puls bør registreres i et persentilskjema ved hver dosejustering og minst hver sjette måned.

Høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver sjette måned i et vekstskjema.

Utvikling av nyoppståtte eller forverring av underliggende psykiske 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 Silarosa.

Dosering

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

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. Silarosa 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 paradoksal forverring av symptomene eller andre uholdbare bivirkninger, bør doseringen reduseres eller avbrytes.

Administrasjonsmåte

Silarosa er kun til oral bruk.

Silarosa kan tas med eller uten mat.

En gradert oral sprøyte og en flaskeadapter med trykkfeste følger med produktet. For instruksjon før administrering se i pkt. 6.6.

Dersom en dose glemmes, kan dosering med Silarosa 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 Silarosa i lengre perioder (over 12 måneder) bør revurdere nytten av dette legemidlet minst én gang i året og overveie prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi, fortrinnsvis i skoleferier.

Voksne

Hos ungdom med vedvarende symptomer i voksen alder og som har vist klar nytte av behandlingen, kan det være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Barn under 6 år

Silarosa bør ikke brukes til barn under 6 år, fordi sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått. Tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men doseringsanbefalinger kan ikke gis.

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 (5 ml/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

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. Stimulerende legemidler bør forskrives med forsiktighet til pasienter med tidligere stoffmisbruk eller -avhengighet.

Toleranse, ekstrem psykologisk avhengighet og alvorlig sosial hemming har forekommet ved misbruk av stimulerende legemidler. Det foreligger rapporter om pasienter som har økt amfetamindosen til et nivå mange ganger høyere enn anbefalt; brå seponering etter langvarig bruk av høye doser medfører ekstrem utmattelse (fatigue) og nedstemthet. Endringer er også registrert på søvn-EEG.

Manifestasjoner av kronisk forgiftning med amfetamin kan omfatte alvorlige dermatoser, uttalt søvnløshet, irritabilitet, hyperaktivitet og personlighetsendringer. Den alvorligste manifestasjonen av kronisk forgiftning er psykose, som ofte ikke kan skjernes klinisk fra schizofreni.

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.

Lisdeksamfetamin 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 Silarosa er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk kardiovaskulær sykdom, samt hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (se pkt. 4.3).

Kardiomyopati

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

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.

Psykkiske 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 psykisk 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 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 lisdeksamfetamindimesilat. 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 veksthemming (høyde og vekt)

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 lisdeksamfetamindimesilat, +0,87 (1,102) kg for placebo og -1,36 (1,552) kg for metylfenidathydroklorid.

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).

Bruk hos voksne

Hvis seponering av behandling ikke har vært vellykket når en ungdom har fylt 18 år, kan det være nødvendig å fortsette behandlingen inn i voksen alder. Behovet for pågående behandling av voksne bør vurderes regelmessig og gjennomføres årlig.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 1 ml mikstur, oppløsning, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 100 mg propylenglykol i hver ml mikstur, oppløsning.

Silarosa inneholder natriummetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro enzymhemming

In vitro-eksperimenter med humane mikrosomer indikerer at amfetamin gir en liten CYP2D6-hemming, og at én eller flere metabolitter gir en liten hemming av CYP1A2, 2D6 og 3A4. Selv om den kliniske signifikansen av denne interaksjonen sannsynligvis er minimal, bør det utvises oppmerksomhet ved bruk av legemidler med disse metabolismeveiene

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, 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 frisettingen 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, den aktive metabolitten av lisdeksamfetamin, krysser placenta. Data fra en kohortstudie med totalt ca. 5570 graviditeter eksponert for amfetamin i første trimester antyder ikke en 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. 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 pasienter som har fått menstruasjon. Dette legemidlet skal kun brukes under graviditet dersom mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret.

Amming

Amfetamin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Silarosa skal ikke brukes under 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). Effekten av lisdeksamfetamin 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 lisdeksamfetamin 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

En stjerne (*) indikerer at ytterligere informasjon for den aktuelle bivirkningen angis nedenfor tabell 1.

Tabell 1 Bivirkninger basert på kliniske studier og spontanrapportering med lisdeksamfetamin

System/Organklasse	Bivirkning	Barn (6 til 12 år)	Ungdom (13 til 17 år)	Voksne
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent	Ikke kjent	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	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	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	Mani	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Hallusinasjon	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Aggresjon	Vanlige	Mindre vanlige	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	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	Dyskinesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Dysgeusi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Tåkesyn	Mindre vanlige	Ikke kjent	Mindre vanlige
	Mydriasis	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Hjertebank	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	QTc forlenging	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	Kardiomyopati	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer	Raynauds fenomen	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
	Epistaksis	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige

System/Organklasse	Bivirkning	Barn (6 til 12 år)	Ungdom (13 til 17 år)	Voksne
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	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	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Urticaria	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Utslett	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	*Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	*Stevens-Johnsons syndrom	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erektile dysfunksjoner	Ikke relevant	Mindre vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystmerter	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 lisdexamfetamindimesilat 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 lisdexamfetamindimesilat, 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 lisdexamfetamindimesilat 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 lisdexamfetamindimesilat 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 lisdexamfetamindimesilat, 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 lisdexamfetamindimesilat 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 vektpercentil 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 percentil 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 percentil på -17,92 (SD=13,767) over 1 år. De gjennomsnittlige percentilene 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Forsinket frisetting av deksamfetamin etter administrasjon av lisdeksamfetamin 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 forlengede virkningen til amfetamin må tas i betraktning når man behandler pasienter med overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykostimulantia, 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 ekstraneuronale rommet. Prodrugget lisdeksamfetamin bindes ikke til seter ansvarlige for reopptak av noradrenalin og dopamin *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lisdeksamfetamindimesilats 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 hvor lisdeksamfetamin ble tatt én gang daglig om morgenen, vedvarte effekten 14 timer etter dosering hos voksne og 13 timer hos barn.

Pediatrisk populasjon

Totalt 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 2. 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 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 2: 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
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 mellom 13 og 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 OROSMPH. 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 OROSMPH 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 3).

Tabell 3: 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 Gjennomsnitt (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Endring fra baseline ved uke 6	N Minste kvadraters metode (SE) ^[a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -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 mye 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 (mellom 6 og 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 ADHD ble fastslått i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med parallelle grupper som ble gjennomført hos 420 voksne pasienter i alderen 18 til 55 år som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. Signifikant bedring av ADHD-symptomer, basert på utprøvers vurdering på ADHD-RS totalscore for spørsmål for voksne, ble observert for alle doser av lisdeksamfetamindimesilat sammenlignet med placebo. Behandling med lisdeksamfetamindimesilat reduserte graden av funksjonshemming signifikant målt som bedring på CGI-I graderingsskala sammenlignet med placebo.

I tillegg ble effektoppretholdelse vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert studie utformet med avslutning av behandling hos voksne (n=123) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. Ved studiestart måtte pasientene ha hatt dokumentert behandling med lisdeksamfetamindimesilat i minst 6 måneder. Oppretholdelse av effekt for pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesilat ble dokumentert med signifikant lavere andel behandlingssvikt ($< 8,9$ %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (75 %) i den dobbeltblindede, randomiserte fasen for avslutning av behandling. Behandlingssvikt var definert som en ≥ 50 % økning (forverring) i ADHD-RS-IV totalscore og ≥ 2 -punkts økning i CGI-S-score sammenlignet med CGI-S-score ved randomisering.

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 fettriikt 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 (CYP)-enzymmer.

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. Plasmakonsentrasjon 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 etnisk opphav 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 barn 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 deksamfetaminclearance 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 føret 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.

Akutt 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 seksuallfunksjon. Tilsvarende studier er ikke utført med lisdeksamfetamindimesilat. Imidlertid ble en vurdering av fertilitet etter avsluttet behandling med lisdeksamfetamindimesilat inkludert i en toksisitetstudie på juvenile rotter, uten at det ble observert noen negative effekter på fertiliteten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
Propylenglykol (E 1520)
Sakkarinnatrium
Saltsyre, konsentrert (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

21 måneder

Etter anbrudd av flasken: 60 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske forseglet med barnesikret og manipuleringsikkert plastlokk, som inneholder 100 ml mikstur, oppløsning.

Ravfarget PET-flaske forseglet med barnesikret og manipuleringsikkert plastlokk, som inneholder 100 ml mikstur, oppløsning.

Det følger også med en doseringssprøyte (CE 0124-merket applikator) og en plastplugg som både passer på flasken og doseringssprøyten (flaskeadapter med trykkfeste). Doseringssprøyten har et volum på 8 ml, og graderingen er i trinn på 0,1 ml opp til den maksimale daglige dosen på 7 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Slik åpnes flasken og brukes sprøyten

- Flasken leveres med barnesikret, manipuleringsikkert lokk og skal åpnes på følgende måte:
 - Trykk plastskrulokket ned mens du vrir det mot klokken.

- Ta av lokket.
- Åpne flasken, og sett flaskeadapteren med trykkløst godt inn i flaskehalsen ved første gangs bruk (fig. 1).
- Stempelet på sprøyten skal være i nederste posisjon for å fjerne overflødig luft.
- Sett sprøyten godt inn i flaskeadapteren med trykkløst.
- Flasken skal vendes opp ned for å fylle sprøyten. Mens du holder sprøyten på plass, skal stempelet trekkes forsiktig ned og legemidlet trekkes opp til riktig merke på sprøyten (fig. 2).
- Flasken vendes opp igjen, og den fylte sprøyten fjernes fra adapteren ved å vri forsiktig på den (fig. 3).
- Ta den fylte sprøyten ut av flasken i stående stilling.
- Tøm sprøyten i et glass vann, brus eller fruktjuice eller rett i pasientens munn ved å skyve den øvre ringen ned. Det skal drikkes umiddelbart. Te skal ikke brukes til å fortynne lisdeksamfetaminoppløsningen på grunn av inkompatibilitet som er observert. Eventuell blanding utenfor anbefalingene er helsepersonellens eller brukerens ansvar.
- Etter bruk må flaskelokket settes på igjen, med adapteren på plass.
- Sprøyten skal skylles og vaskes med kaldt eller varmt vann etter hver bruk og tørkes helt før neste bruk.

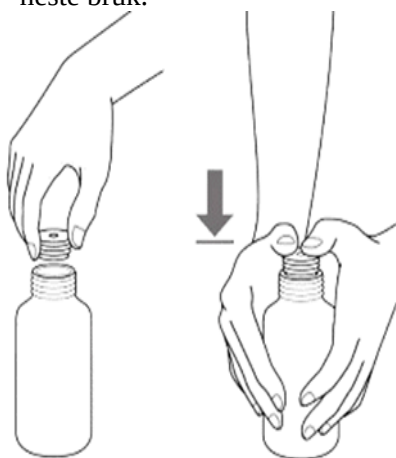


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

FrostPharma AB
Berga Backe 2
182 53 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14346

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2024

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2025