

1. LEGEMIDLETS NAVN

Balidax 20 mg kapsler, harde
Balidax 30 mg kapsler, harde
Balidax 40 mg kapsler, harde
Balidax 50 mg kapsler, harde
Balidax 60 mg kapsler, harde
Balidax 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

20 mg kapsler: Gul bunn og gul topp, merket 'TEV' og '20 mg' med svart blekk.
30 mg kapsler: Hvit bunn og oransje topp, merket 'TEV' og '30 mg' med svart blekk.
40 mg kapsler: Hvit bunn og grønn topp, merket 'TEV' og '40 mg' med svart blekk.
50 mg kapsler: Hvit bunn og blå topp, merket 'TEV' og '50 mg' med svart blekk.
60 mg kapsler: Lyseblå bunn og lyseblå topp, merket 'TEV' og '60 mg' med svart blekk.
70 mg kapsler: Blå bunn og oransje topp, merket 'TEV' og '70 mg' med svart blekk.

Hver kapsel er omtrent 19 mm x 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Balidax 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 behandling med metylfenidat ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Balidax er også indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos voksne med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) dersom symptomer på ADHD var til stede i barndommen.

Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn og/eller ungdom (for pediatriske pasienter) eller en spesialist innen atferdsforstyrrelser (for voksne pasienter). 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 krav om at symptomer på ADHD allerede var til stede i barndommen, og dette skal bekreftes retrospektivt (i henhold til pasientens journal eller, hvis ikke tilgjengelig, ved hjelp av egnede og strukturerte instrumenter eller intervjuer). Basert på klinisk vurdering skal pasienten ha ADHD av minimum moderat alvorlighetsgrad som vist ved minimum moderat funksjonssvekkelse i to eller flere situasjoner (for eksempel sosial, 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.

Balidax er ikke indisert hos alle pasienter med ADHD, og avgjørelsen 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, pedagogiske, atferdsrelaterte, jobberelaterte og sosiale tiltak i tillegg til farmakoterapi, etter behov. Målet er å stabilisere pasienten 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 (for pediatriske pasienter).

Riktig tilrettelegging av opplæring er essensielt (for pediatriske pasienter), og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Balidax 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.

Utredning før behandling

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

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

Fortløpende oppfølging

Vekst- (pediatriske pasienter), 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 pediatriske pasienter bør dette registreres i et persentilskjema.
- Hos pediatriske pasienter: høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver sjette måned i et vekstskjema.
- Vekt bør registreres regelmessig hos voksne.
- Utvikling av nyoppstående 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 Balidax.

Dosering

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

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. Balidax skal gis oralt i laveste effektive dose.

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

Behandlingen må avsluttes hvis symptomene ikke bedres etter egnet dosejustering over en periode på 1 måned. Dersom det oppstår en paradoksal forverring av symptomene eller andre utålelige bivirkninger, bør doseringen reduseres eller seponeres.

Langtidsbruk

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Data er begrenset hos eldre pasienter; derfor kreves en grundig vurdering 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).

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. Lisdexamfetamin og deksamfetamin er ikke dialyserbare.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Barn under 6 år

Balidax skal 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.

Administrasjonsmåte

Balidax kan tas med eller uten mat.

Balidax 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 noe av innholdet er komprimert pulver, kan det brukes en skje til å bryte opp pulveret i den myke maten eller væsken. Innholdet skal røres om 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 som inneholder 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 Balidax gjenopptas neste dag. Ettermiddagsdoser bør unngås på grunn av fare for søvnløshet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, sympatomimetiske aminer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller de første 14 dagene 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 potensial for misbruk, feil bruk, avhengighet eller avvikende ikke-terapeutisk bruk som leger bør ta i betraktning ved forskrivning av dette legemidlet. Risikoen for feil bruk kan være større hos voksne (særlig unge voksne) enn ved pediatrik bruk. 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 noen alvorlige hjerteproblemer alene innebærer en økt risiko for plutselig død, bør stimulerende legemidler vanligvis ikke brukes av 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 i disse tilfellene 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 hjertefrekvens (ca. 3-6 slag i minuttet), og enkelte personer kan få større økninger. Selv om de gjennomsnittlige endringene alene ikke forventes å ha kortsiktige konsekvenser, bør alle pasienter overvåkes for større endringer i hjertefrekvens og blodtrykk. Forsiktighet er indisert ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av økning i

blodtrykk eller hjerterefrekvens, 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 Balidax er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk kardiovaskulær sykdom, og også hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (se pkt. 4.3). Siden forekomsten av hypertensjon øker med økende alder, er kontinuerlig overvåking av blodtrykk og kardiovaskulær status påkrevd under behandling (se pkt. 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 klinisk undersøkelse for å avdekke eventuell hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere hjerteundersøkelser dersom funnene tyder 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 seponering av behandlingen kan være hensiktsmessig.

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.

Langtidseffekt på vekst (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 lisdeksamfetamindimesilat, +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 går ned i vekt.

Krampeanfall

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

Synsforstyrrelser

Akkommodasjonsvansker og tåkesyn er rapportert ved behandling med stimulerende legemidler.

Forskrivning og utlevering

Minste mulige pakningsstørrelse av Balidax bør forskrives eller utleveres for å begrense risikoen for at pasienten overdoserer.

Bruk sammen med andre sympatomimetika

Balidax bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker andre sympatomimetika.

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 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*-hemmer av de viktige humane CYP450-isoformene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) i humane hepatiske mikrosomale suspensjoner, og var ikke en *in vitro*-induktor 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*-hemmer 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 forlenget frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte administrering av guanfacin med forlenget frisetting sammen med lisdeksamfetamindimesilat en 19 % økning i den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) til guanfacin, 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 administrering av guanfacin med forlenget frisetting og lisdeksamfetamindimesilat.

Venlafaksin med forlenget frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte bruk av 225 mg venlafaksin med forlenget 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 administrering av venlafaksin med forlenget 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 til 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 til amfetamin.

Monoaminoksidasehemmere

Amfetamin skal 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, nevrologiske effekter og malign hyperpyreksi, noen ganger 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 amfetaminer

Antihypertensiva: Amfetaminer kan redusere effekten av guanetidin eller andre antihypertensiva.

Legemidler med effekt som kan forsterkes av amfetaminer

Amfetaminer forsterker den analgetiske effekten av narkotiske analgetika.

Legemidler som kan redusere amfetaminers effekt

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

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

Litiumkarbonat: Amfetaminers 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

Amfetaminer 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. 5570 graviditeter eksponert for amfetamin i første trimester antyder ingen 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 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 relevante eksponeringer.

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

Amming

Amfetaminer skilles ut i morsmelk hos mennesker. Balidax skal 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). Effekten av lisdeksamfetamindimesilat på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lisdeksamfetamindimesilat kan forårsake 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 bivirkningene, og informeres om at de bør unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring eller bruk av maskiner dersom de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger observert ved behandling med lisdeksamfetamindimesilat gjenspeiler hovedsakelig bivirkninger som vanligvis er forbundet med bruk av stimulerende legemidler. Svært vanlige bivirkninger omfatter redusert appetitt, insomni, munntørrehet, hodepine, øvre abdominalsmerter og redusert vekt.

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 ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

En stjerne (*) indikerer at ytterligere informasjon om den aktuelle bivirkningen er angitt nedenfor tabellen.

Organklassesystem	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	Insomni*	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
	Agitasjon	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
	Tremor	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Somnolens	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Krampeanfoll	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
	Palpitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige

	QTc-forlengelse	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	Kardiomyopati	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent
Karsykdommer	Raynauds fenomen	Mindre vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
	Epistakse	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
	Øvre abdominalsmerter	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
	Urtikaria	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	Erekttil dysfunksjon	Ikke aktuelt	Mindre vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Irritabilitet	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Fatigue	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Føle seg skjelven	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Feber	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt blodtrykk	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
	Redusert vekt*	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Insomni

Omfatter søvnløshet, innsovningsvansker, nattlig oppvåkning og for tidlig oppvåkning.

Redusert vekt

I en 4 ukers kontrollert studie med lisdexsamfetamindimesilat 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 gjennom 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 gjennom 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 (i alderen 6-17 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 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den forlengede frisettingen av deksamfetamin etter administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat bør vurderes ved behandling av pasienter med overdose.

Manifestasjoner av akutt overdosering med amfetaminer omfatter rastløshet, skjelving, hyperrefleksi, rask respirasjon, forvirring, aggresjon, hallusinasjoner, panikktilstander, hyperpyreksi og rabdomyolyse. Fatigue og depresjon er vanlige følger av den sentralnervøse stimuleringen.

Kardiovaskulære effekter omfatter arytmier, hypertensjon eller hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Gastrointestinale symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré og abdominalkramper. Fatal forgiftning innledes vanligvis av kramper og koma.

Det finnes ingen spesifikk motgift ved amfetaminoverdose. 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 av 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.

Amfetaminer er ikke-katekolamine, sympatomimetiske aminer 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 som er ansvarlige for reopptak av noradrenalin og dopamin *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av lisdeksamfetamindimesilat 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 pivotale 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 rebound-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 graderingsskalaen for bedring (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)

	Lisdeksamfetamin-dimesilat	Placebo	Metylfenidat-hydroklorid
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, doseoptimaliseringsstudie 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 behandlingsoppståtte bivirkninger og klinisk vurdering, ble nådd. Pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesilat hadde kortere tid til første respons sammenlignet med pasienter behandlet med atomoksetin (median henholdsvis 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 hvilket som helst av besøkene i den dobbeltblindede behandlingsperioden. På tvers av alle besøkene i den dobbeltblindede

behandlingsperioden var andelen av respondere i lisdeksamfetamindimesilat-gruppen konsekvent høyere enn andelen av respondere i atomoksetin-gruppen. Forskjellen varierte fra 16 til 24 prosentpoeng. Ved studieendepunktet var endringen fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore for lisdeksamfetamindimesilat og atomoksetin, beregnet ved minste kvadraters metode, henholdsvis -26,1 og -19,7, med en forskjell mellom gruppene på -6,4.

To dobbeltblindede studier med parallelle grupper og aktiv kontroll (OROS-MPH [Concerta]) er utført hos ungdom med ADHD i alderen 13 til 17 år. Begge studiene omfattet også en referansearm som fikk placebo. Den 8 uker lange 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 behandlingsoppståtte bivirkninger og klinisk respons, til 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. I denne studien ble verken SPD489 eller OROS-MPH påvist å være statistisk overlegen det andre produktet 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 den primære (endring fra baseline i uke 6 i totalscore for ADHD-RS) og den mest sentrale sekundære effektanalysen (ved siste studiebesøk 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
	Sentralt 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] Aktiv behandling mot placebo [e]		NA NA	0,6165 <0,0001	NA <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
Sentralt 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 (i alderen 6-17 år) med ADHD ble 314 pasienter inkludert. 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 ved eller før besøket i uke 2 etter randomisering.

En studie av sikkerhet og effekt med faste doser ble utført hos 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 behandlingsrelaterte bivirkningene for forsøkspersoner som fikk lisdeksamfetamindimesilat, redusert appetitt (13,7 % av forsøkspersonene), irritabilitet (9,6 % av forsøkspersonene) og affektlabilitet og hoste (4,8 % av forsøkspersonene for hver). I en 52 ukers åpen studie var den vanligste behandlingsrelaterte bivirkningen redusert appetitt (15,9 %) (se pkt. 4.8).

Voksen populasjon

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

Voksenstudie 1 var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppestudie med voksne (n=420). I denne 4-ukersstudien ble pasientene randomisert til behandlingsgrupper med fastsatte doser hvor de fikk slutt doser på 30, 50 eller 70 mg lisdeksamfetamindimesilat eller placebo. Alle forsøkspersoner som fikk lisdeksamfetamindimesilat ble satt på 30 mg i den første behandlingsuken.

Forsøkspersoner som ble plassert i 50 og 70 mg dosegrupper ble titrert med 20 mg per uke til de oppnådde sin tildelte dose. Signifikant bedring av ADHD-symptomer, basert på utprøvers vurdering på ADHD graderingsskala (ADHD-RS) med spørsmål for voksne (ADHD-Rating Scale with Adult Prompts total score), ble observert ved endepunkt ved alle doser av lisdeksamfetamindimesilat sammenlignet med placebo (se tabell 1). Behandling med lisdeksamfetamindimesilat reduserte graden av funksjonssvekkelse signifikant målt som bedring på CGI-I graderingsskala (Clinical Global Impression-Improvement) sammenlignet med placebo.

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

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Baseline totalscore	N Gjennomsnitt (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Endring fra baseline ved endepunkt	N Minste kvadraters metode (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -17,4 (1,05)	120 -18,6 (1,03)
Placebojustert forskjell	Minste kvadraters metode (95 % KI) p-verdi	Ikke relevant	-8,04 (-12,14, -3,95) < 0,0001	-9,16 (-13,25, -5,08) < 0,0001	-10,41 (-14,49, -6,33) < 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 konfidensintervaller 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 vurdert 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 fra baseline beregnet ved minste kvadraters metode på henholdsvis -11,1 og -22,3. Effektstørrelsen var 0,74 i favør av SPD489-gruppen. Forskjellen beregnet ved minste kvadraters metode fra baseline til uke 10 (-11,2) var signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesilatgruppen 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 (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alle signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesilatgruppen sammenlignet med placebo.

Voksenstudie 3 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med overkrysning. Denne studien med lisdeksamfetamindimesilat var utformet for å simulere et arbeidsmiljø og omfattet 142 voksne. Etter en 4-ukers åpen doseoptimaliseringsfase med lisdeksamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/dag om morgenen) ble forsøkspersonene randomisert til én av to behandlingssekvenser: 1) lisdeksamfetamindimesilat (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 Performance). PERMP er en ferdighetsjustert matematikkprøve som måler oppmerksomhet ved ADHD. Behandling med lisdeksamfetamindimesylat sammenlignet med placebo førte til en statistisk signifikant bedring i oppmerksomheten på alle tidspunkt etter dosering, målt ved gjennomsnittlige PERMP totalscorer i løpet av én vurderingsdag samt ved hvert tidspunkt for måling. PERMP-vurderingen ble foretatt før dosering (-0,5 time) og 2, 4, 8, 10, 12 og 14 timer etter dosering.

Voksenstudie 4 undersøkte opprettholdelse av effekt. Denne studien var en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert seponeringsstudie hos voksne i alderen 18 til 55 (n=123) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. Ved studiestart måtte forsøkspersonene 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 er et mål på kjernesymptomer på ADHD. Forsøkspersoner som opprettholdt behandlingsrespons ved uke 3 av den åpne behandlingsfasen (n=116) var kvalifisert til å bli med i den dobbeltblindede, randomiserte seponeringsfasen og fikk sin startdose med lisdeksamfetamindimesylat (n=56) eller placebo (n=60). Opprettholdelse av effekt for forsøkspersoner behandlet med lisdeksamfetamindimesylat ble vist med signifikant lavere andel behandlingssvikt ($< 9\%$) sammenlignet med forsøkspersoner som fikk placebo (75 %) i den dobbeltblindede, randomiserte seponeringsfasen.

Behandlingssvikt var definert som en $\geq 50\%$ økning (forverring) i totalscore på ADHD-RS med spørsmål for voksne og en økning på ≥ 2 poeng i CGI-S-score sammenlignet med score ved start av den dobbeltblindede randomiserte seponeringsfasen..

Studier av tilbøyelighet for misbruk

I en studie av tilbøyelighet for misbruk 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 de positive subjektive responsene forårsaket av 40 mg oral deksamfetamin 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 "legemiddelbehag", "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 voksne etter orale enkeltdoser med 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 etter oral administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat som oppløsning og som intakte kapsler ekvivalent.

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 etter orale enkeltdoser av lisdeksamfetamindimesilat i doseområdet 30 mg til 70 mg 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-enzym.

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

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av en 70 mg dose radioaktivt merket 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 innen 8 timer etter administrasjon. Lisdeksamfetamins eliminasjonshalveringstid i plasma var vanligvis i gjennomsnitt kortere enn én time i studier med lisdeksamfetamindimesilat hos frivillige. 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 frivillige 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 deksamfetamin.

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 den pediatriske populasjonen i alderen 6 til 11 år 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 $\geq$ 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 tilbøyelighet for misbruk indikerer at lisdeksamfetamindimesilat kan gi subjektive effekter hos rotter og aper tilsvarende de fra det sentralstimulerende legemidlet deksamfetamin, men at de starter senere og er forbigående. Belønningseffektene fastsatt i studier med egenadministrering er lavere enn med metylfenidat eller kokain.

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

Lisdeksamfetamindimesilat var ikke gentoksisk når det ble testet *in vitro* i Ames test og muselymfomtest, eller *in vivo* i mikronukleustest i 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.

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 endringer 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 hos juvenile rotter, uten at det ble observert noen bivirkninger på fertiliteten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)

Svart blekk

Skjellakk
Propylenglykol
Svart jernoksid
Kaliumhydroksid

Fargestoffer i kapselskall

20 mg: Gult jernoksid (E172)

30 mg: Gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172)

40 mg: Gult jernoksid (E172), briljantblått (E133)

50 mg: Indigokarmin (E132)

60 mg: Indigokarmin (E132)

70 mg: Gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), indigokarmin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høy-tetthets-polyetylen (HDPE) og skrulukk av polypropylen (PP) med barnesikker lukking.

Pakningsstørrelser: 10, 30 eller 100 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14476

21-14477

21-14478

21-14479

21-14480

21-14481

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

31.10.2024