

 30. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Adixemin, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

32650

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adixemin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

20 mg

Hver kapsel indeholder 20 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 5,9 mg dexamfetamin.

30 mg

Hver kapsel indeholder 30 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 8,9 mg dexamfetamin.

40 mg

Hver kapsel indeholder 40 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 11,9 mg dexamfetamin.

50 mg

Hver kapsel indeholder 50 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 14,8 mg dexamfetamin.

60 mg

Hver kapsel indeholder 60 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 17,8 mg dexamfetamin.

70 mg

Hver kapsel indeholder 70 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 20,8 mg dexamfetamin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

40 mg: Hver kapsel indeholder 0,0019 mg Allura red AC (E129).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

20 mg

Hvid overdel og hvid underdel, præget aksialt med ”ALV” på den hvide overdel og med ”563” på den hvide underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

30 mg

Orange overdel og hvid underdel, præget aksialt med ”ALV” på den orange overdel og med ”564” på den hvide underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

40 mg

Lyseblå overdel og hvid underdel, præget aksialt med ”ALV” på den lyseblå overdel og med ”565” på den hvide underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

50 mg

Mørkeblå overdel og hvid underdel, præget aksialt med ”ALV” på den mørkeblå overdel og med ”566” på den hvide underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

60 mg

Blå overdel og blå underdel, præget aksialt med ”ALV” på den blå overdel og med ”567” på den blå underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

70 mg

Orange overdel og en blå underdel, præget aksialt med ”ALV” på den orange overdel og med ”568” på den blå underdel. Alt tryk er med gråt blæk og kapslen indeholder hvidt til svagt gult pulver.

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Adixemin er indiceret som en del af et omfattende behandlingsprogram for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) til børn i alderen 6 år og derover, når responset til tidligere behandling med methylphenidat anses for at være klinisk utilstrækkeligt.

Behandlingen skal foretages under overvågning af en specialist i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge. Diagnosen skal foretages i henhold til DSM-kriterier eller retningslinjerne i ICD og bør baseres på en fuldstændig anamnese og evaluering af patienten. En diagnose kan ikke udelukkende baseres på tilstedeværelse af et eller flere symptomer.

Syndromets specifikke ætiologi er ukendt, og kan ikke diagnosticeres på baggrund af en enkelt diagnostisk test. En tilstrækkelig diagnose kræver brug af medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer typisk psykologiske, pædagogiske og sociale parametre, samt farmakoterapi med det formål at stabilisere børn med et adfærdssyndrom karakteriseret ved symptomer, som kan omfatte en kronisk anamnese med kortvarig koncentrationsevne, distraktion, følelsesmæssig ustabilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormal EEG. Indlæringsevnen kan eventuelt være svækket.

Adixemin er ikke indiceret til alle børn med ADHD, og beslutningen om at anvende lægemidlet bør baseres på en grundig vurdering af sværhedsgrad og varighed af barnets symptomer i forhold til barnets alder, samt risikoen for misbrug, forkert brug eller videreformidling.

Relevant pædagogisk støtte er essentiel, og psykosocial intervention er sædvanligvis nødvendig. Lisdexamfetamin skal altid anvendes på denne måde i overensstemmelse med den godkendte indikation.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes under overvågning af en passende specialist i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge.

Evaluering før behandling

Før ordination er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af en patients kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjertefrekvens. En omfattende anamnese bør dokumentere samtidig medicinering, tidligere og aktuelle komorbide medicinske og psykiske sygdomme eller symptomer, familiæranamnese med pludselig hjertedød/uforklaret død og nøjagtig registrering af højde og vægt før behandlingen på en vækstkurve (se pkt. 4.3 og 4.4).

Som for andre stimulerende præparater bør muligheden for misbrug, forkert brug eller anvendelse af Adixemin til andre formål overvejes før ordination (se pkt. 4.4).

Fortløbende overvågning

Vækst, psykisk og kardiovaskulær status skal fortløbende overvåges (se også pkt. 4.4).

* Blodtryk og puls skal registreres på en kurve med percentiler ved hver dosisjustering og mindst hver sjette måned.
* Højde, vægt og appetit skal registreres mindst hver sjette måned på en vækstkurve.
* Udvikling af *de novo* eller forværring af eksisterende psykiske sygdomme bør overvåges ved hver dosisjustering og dernæst mindst hver sjette måned og ved hvert besøg.

Patienterne bør overvåges for risikoen for videresalg, forkert brug eller misbrug af Adixemin.

Dosering

Doseringen bør tilpasses individuelt i forhold til patientens behandlingsbehov og respons.

Omhyggelig dosistitrering er nødvendig i starten af behandlingen med Adixemin.

Startdosis er 30 mg en gang daglig om morgenen. Når det klinisk skønnes, at en lavere indledende dosis er hensigtsmæssig, kan patienterne begynde behandlingen med 20 mg en gang daglig om morgenen.

Dosis kan optrappes med 10 eller 20 mg med ca. ugentlige intervaller. Adixemin bør administreres oralt ved den lavest effektive dosering.

Den maksimalt anbefalede dosis er 70 mg/dag. Højere doser er ikke undersøgt.

Behandlingen skal stoppes, hvis symptomerne ikke forbedres efter en hensigtsmæssig dosisjustering i løbet af en periode på 1 måned. Hvis der opstår en paradoks forværring af symptomerne eller andre intolerable uønskede hændelser, skal doseringen nedsættes eller seponeres.

Langvarig anvendelse

Farmakologisk behandling af ADHD kan være nødvendig i længere perioder. Lægen, som vælger at anvende Adixemin i længere perioder (over 12 måneder), bør reevaluere nytten af dette lægemiddel mindst hvert år og overveje forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktion uden farmakoterapi, fortrinsvis i løbet af skoleferier.

Voksne

Hos unge med symptomer, der fortsætter ind i voksenlivet, og som har haft en klar fordel af behandlingen, kan det være hensigtsmæssigt at fortsætte behandlingen ind i voksenlivet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pædiatrisk population

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn under 6 år, da sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe ikke er klarlagt. Aktuelt tilgængeligt data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalling af en dosering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Grundet en nedsat clearance hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til < 30 ml/min/1,73 m2 eller CrCl < 30 ml/min), må den maksimale dosis ikke overskride 50 mg/dag. Yderligere dosisreduktion bør overvejes hos patienter, der gennemgår dialyse. Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan ikke fjernes med dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Adixemin er til oral brug. Dette lægemiddel kan tages sammen med eller uden mad.

Adixemin kan sluges hele, eller kapslen kan åbnes og hele indholdet tømmes og blandes med blød mad, såsom yoghurt, eller i et glas vand eller appelsinjuice. Hvis der er sammenpresset pulver i indholdet, kan der anvendes en ske til at bryde pulveret op i den bløde mad eller væsken. Indholdet skal omrøres, indtil det er fuldstændigt dispergeret. Patienten skal straks indtage hele den bløde madblanding eller væsken. Det bør ikke gemmes. Det aktive stof opløses helt, når pulveret er dispergeret. Der kan imidlertid være en film med det inaktive stof tilbage i glasset eller beholderen, når blandingen er blevet indtaget.

Patienten bør ikke tage mindre end en kapsel om dagen, og en enkelt kapsel bør ikke deles.

Hvis en dosis glemmes, kan doseringen med Adixemin genoptages dagen efter. Det bør undgås at indtage en dosis om eftermiddagen, da det kan medføre insomni.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for sympatomimetiske aminer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 14 dage efter behandling med MAO-hæmmer (resultatet kan være hypertensiv krise, se pkt. 4.5).

Hypertyroidisme eller tyrotoksikose.

Agitationstilstande.

Symptomatisk kardiovaskulær sygdom.

Fremskreden arteriosklerose.

Moderat til svær hypertension.

Glaukom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Misbrug og afhængighed

Stimulerende lægemidler, herunder lisdexamfetamindimesilat, kan føre til misbrug, forkert brug, afhængighed, eller de kan anvendes til ikke-terapeutiske formål, og lægerne bør overveje dette, når de ordinerer præparatet. Stimulerende lægemidler bør ordineres med forsigtighed til patienter med tidligere stofmisbrug eller afhængighed.

Der er forekommet tolerance, ekstrem psykologisk afhængighed og svære sociale handicaps med anvendelsen af stimulerende præparater. Der er rapporter om patienter, som har øget amfetamin-doseringen til niveauer, der er mange gange større end det anbefalede; pludselig seponering efter langvarig administration af høje doser resulterer i ekstrem træthed og depression. Ændringer er også bemærket på EEG under søvn. Manifestationer af kronisk forgiftning af amfetaminer kan omfatte svære dermatoser, markant insomni, irritabilitet, hyperaktivitet og personlighedsforstyrrelser. Den mest alvorlige manifestation af kronisk forgiftning er psykose, hvilket rent klinisk ofte ikke kan adskilles fra skizofreni.

Kardiovaskulære uønskede hændelser

*Pludselig død hos patienter med eksisterende strukturelle hjerteabnormiteter eller andre alvorlige hjerteproblemer*

Børn og unge:

Pludselig død er blevet rapporteret hos børn og unge, der tager CNS-stimulerende lægemidler, herunder børn og unge med strukturelle hjerteabnormiteter eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selvom nogle alvorlige hjerteproblemer alene indebærer en forøget risiko for pludselig død, bør stimulerende præparater generelt ikke anvendes til børn eller unge med kendte alvorlige strukturelle hjerteabnormiteter, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeabnormiteter eller andre alvorlige hjerteproblemer, der kan gøre dem mere sårbare over for de sympatomimetiske virkninger af stimulerende lægemidler.

Voksne:

Pludselig død, slagtilfælde og myokardieinfarkt er blevet rapporteret hos voksne, der tager stimulerende lægemidler ved de sædvanlige doser for ADHD. Selvom rollen af stimulerende lægemidler hos disse voksne også er ukendt, har voksne en større sandsynlighed end børn for at have alvorlige hjerteabnormiteter, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeabnormiteter, koronararteriesygdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med sådanne abnormiteter bør heller ikke generelt blive behandlet med stimulerende lægemidler.

*Hypertension og andre kardiovaskulære sygdomme*

Stimulerende lægemidler forårsager en beskeden forhøjelse af det gennemsnitlige blodtryk (ca. 2‑4 mmHg) og den gennemsnitlige hjertefrekvens (ca. 3‑6 bpm), og individuelle personer kan have større forhøjelser. Selvom de gennemsnitlige ændringer alene ikke ville forventes at have kortvarige konsekvenser, bør alle patienter overvåges for større ændringer i hjertefrekvens og blodtryk. Forsigtighed er indiceret ved behandling af patienter, hvor de underliggende medicinske sygdomme kan kompromitteres ved forhøjelse af blodtryk eller hjertefrekvens, f.eks. hos patienter med eksisterende hypertension, hjerteinsufficiens, nyligt myokardieinfarkt eller ventrikulær arytmi.

Det er påvist, at lisdexamfetamin hos nogle patienter forlænger QTc-intervallet. Det bør anvendes med forsigtighed hos patienter med forlænget QTc-interval, patienter, der behandles med lægemidler, som påvirker QTc-intervallet og patienter med relevant eksisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelser.

Anvendelsen af lisdexamfetamindimesilat er kontraindiceret hos patienter med symptomatiske kardiovaskulære sygdomme samt hos de patienter, der har moderat til svær hypertension (se pkt. 4.3).

*Kardiomyopati*

Der er blevet rapporteret kardiomyopati ved kronisk forbrug af amfetaminer. Det er også blevet rapporteret med lisdexamfetamindimesilat.

*Vurdering af kardiovaskulær status hos patienter, der behandles med stimulerende lægemidler*

Alle patienter, hvor behandling med stimulerende lægemidler overvejes, bør få foretaget en omhyggelig anamnese (herunder vurdering af pludselige dødsfald eller ventrikulær arytmi i familien) og en lægeundersøgelse for at vurdere tilstedeværelsen af hjertesygdom, og de bør få foretaget yderligere hjerteevalueringer, hvis fundene peger mod en sådan sygdom (f.eks. elektrokardiogram eller ekkokardiogram). Patienter, der udvikler symptomer som brystsmerter ved fysisk anstrengelse, uforklaret synkope eller andre symptomer, der peger mod hjertesygdom, i løbet af behandlingen med stimulerende lægemidler, bør gennemgå en prompte hjerteevaluering.

Psykiske bivirkninger

*Eksisterende psykose*

Administration af stimulerende lægemidler kan forværre symptomer på adfærds- og tankeforstyrrelser hos patienter med eksisterende psykotiske sygdomme.

*Bipolar lidelse*

Der bør tages særlige hensyn, når der anvendes stimulerende lægemidler til behandling af ADHD-patienter med komorbid bipolar lidelse, da en mulig induktion af en blandet/manisk episode bør overvejes hos sådanne patienter. Før behandling med et stimulerende lægemiddel påbegyndes, bør patienter med komorbide depressionssymptomer screenes på hensigtsmæssig vis for at bestemme, om de har risiko for bipolar lidelse. Sådan en screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk anamnese, herunder selvmord, bipolar lidelse og depression i familien.

*Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer*

Psykotiske eller maniske symptomer, som fremkommer under behandlingen, f.eks. hallucinationer, vrangforestillinger eller mani hos børn og unge uden tidligere psykotisk sygdom eller mani, kan forårsages af stimulerende lægemidler ved sædvanlige doser. Hvis der opstår sådanne symptomer, bør en mulig kausal indvirkning af de stimulerende lægemidler overvejes, og en seponering af behandlingen kan være hensigtsmæssig.

*Aggression*

Aggressiv adfærd eller fjendtlighed observeres ofte hos børn og unge med ADHD, og det er blevet rapporteret i kliniske studier og ved erfaring efter markedsføring af nogle lægemidler, der er indiceret til behandling af ADHD, herunder lisdexamfetamindimesilat. Stimulerende lægemidler kan forårsage aggressiv adfærd eller fjendtlighed. Patienter, der påbegynder behandling for ADHD, bør overvåges for fremkomst eller forværring af aggressiv adfærd eller fjendtlighed.

*Tics*

Det er blevet rapporteret, at stimulerende lægemidler forværrer motoriske og fonetiske tics og Tourettes syndrom. Derfor skal der først udføres en klinisk evaluering for tics og Tourettes syndrom hos børn og deres familier, før der anvendes stimulerende lægemidler.

Langvarig væksthæmning (højde og vægt)

Stimulerende lægemidler er blevet forbundet med reduceret vægtøgning og en reduktion af opnået højde. Væksten bør overvåges under behandling med stimulerende lægemidler, og det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen hos patienter, der ikke vokser eller tager på i vægt som forventet. Højde, vægt og appetit skal registreres mindst hver sjette måned.

I et kontrolleret studie med patienter i alderen 6 til 17 år var de gennemsnitlige (SD) ændringer i kropsvægt efter syv uger -2,35 (2,084) kg for lisdexamfetamindimesilat, +0,87 (1,102) kg for placebo og -1,36 (1,552) kg for methylphenidathydrochlorid.

Kramper

Der er nogle kliniske beviser for, at stimulerende lægemidler kan sænke tærsklen for krampeanfald hos patienter med tidligere kramper, hos patienter med tidligere EEG-abnormiteter uden kramper og meget sjældent hos patienter uden tidligere kramper og uden tidligere EEG-evidens for kramper. Hvis der observeres kramper, eller de forværres, skal lægemidlet seponeres.

Synsforstyrrelse

Der er blevet rapporteret om problemer med akkommodation og sløret syn ved behandling med stimulerende lægemidler.

Ordination og udlevering

Den mindst mulige dosis af lisdexamfetamindimesilat bør ordineres eller udleveres for at mindske risikoen for en mulig overdosering af patienten.

Anvendelse sammen med andre sympatomimetiske lægemidler

Adixemin bør anvendes med forsigtighed til patienter, der anvender andre sympatomimetiske lægemidler (se pkt. 4.5).

Brug til voksne

Hvis der ikke har været en vellykket behandlingsseponering, når den unge fylder 18 år, kan fortsat behandling ind i voksenlivet være nødvendig. Behovet for yderligere behandling af disse voksne bør gennemgås regelmæssigt og udføres årligt.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, det vil sige det er i det væsentlige "natriumfrit".

Adixemin 40 mg kapsler indeholder Allura red (E129), hvilket kan forårsge allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro* enzymhæmning

*In vitro-*eksperimenter med humane mikrosomer indikerer en mindre hæmning af CYP2D6 fra amfetamin og en mindre hæmning af CYP1A2, 2D6 og 3A4 fra en eller flere metabolitter. Selvom den kliniske betydning af denne interaktion sandsynligvis er minimal, bør dette overvejes, når der administreres medicin, som metaboliseres via disse systemer.

Stoffer, hvor niveauet i blodet kan påvirkes af Adixemin

Depot-guanfacin: I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af depot-guanfacin i kombination med lisdexamfetamindimesilat en 19 % forhøjelse i den maksimale plasmakoncentration af guanfacin, hvorimod eksponering (arealet under kurven, AUC) var forhøjet med 7 %. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin efter samtidig administration af depot-guanfacin og lisdexamfetamindimesilat.

Depot-venlafaxin: I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af 225 mg depot-venlafaxin, et CYP2D6-substrat, sammen med 70 mg lisdexamfetamindimesilat en 9 % reduktion i Cmax og en 17 % reduktion i AUC for den primære aktive metabolit o-desmethylvenlafaxin, samt en 10 % forhøjelse i Cmax og en 13 % forhøjelse i AUC for venlafaxin. Dexamfetamin kan være en svag hæmmer af CYP2D6. Lisdexamfetamin har ingen virkning på AUC og Cmax af sammensætningen venlafaxin og o-desmethyl­venlafaxin. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin-eksponering efter samtidig administration af depot-venlafaxin og lisdexamfetamindimesilat.

Stoffer og sygdomme, der ændrer pH i urinen og påvirker udskillelsen via urinen og amfetamins halveringstid

Ascorbinsyre og andre stoffer og sygdomme (thiaziddiuretika, kost med højt indhold af dyreprotein, diabetes, respirationsacidose), der forsurer urinen, øger udskillelsen via urinen og forkorter amfetamins halveringstid. Natriumbicarbonat og andre stoffer og sygdomme(kost med højt indhold af frugt og grønt, urinvejsinfektioner og opkastning), der gør urinen mere basisk, reducerer udskillelsen via urinen og forlænger amfetamins halveringstid.

Monoamino-oxidase-hæmmere

Amfetamin bør ikke administreres i løbet af eller inden for 14 dage efter administration af monoamino-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), da det kan øge frigørelsen af noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan forårsage alvorlig hovedpine og andre tegn på en hypertensiv krise. Der kan opstå forskellige toksiske neurologiske virkninger og malign hyperpyreksi, til tider med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Serotonerge lægemidler

Serotoninsyndrom er opstået sjældent i forbindelse med anvendelsen af amfetaminer, såsom lisdexamfetamindimesilat, der gives sammen med serotonerge lægemidler, herunder selektive sero­ton­in­-genoptags­hæmmere (SSRI’er) og serotonin- og noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI’er). Det er også blevet rapporteret i forbindelse med en overdosering af amfetaminer, herunder lisdexamfetamindimesilat (se pkt. 4.9).

Stoffer, hvor virkningen kan reduceres af amfetaminer

Antihypertensiva: Amfetaminer kan reducere virkningen af guanethidin eller andre antihypertensiva lægemidler.

Stoffer, hvor virkningen kan potenseres af amfetaminer

Amfetaminer potenserer den bedøvende virkning af analgetika.

Stoffer, der kan reducere virkningen af amfetaminer

*Chlorpromazin*

Chlorpromazin blokerer dopamin- og noradrenalin-receptorer og hæmmer derved den centralt stimulerende virkning af amfetaminer.

*Haloperidol*

Haloperidol blokerer dopamin-receptorer og hæmmer derved den centralt stimulerende virkning af amfetaminer.

*Lithiumcarbonat*

Den anorektiske og stimulerende virkning af amfetaminer kan hæmmes af lithiumcarbonat.

Brug sammen med alkohol

Der er begrænsede data om den mulige interaktion med alkohol.

Lægemiddel-/laboratoratorieprøveinteraktioner

Amfetaminer kan forårsage signifikante forhøjelser af kortikosteroidniveauet i plasma. Denne forhøjelse er størst om aftenen. Amfetamin kan påvirke steroidmålinger i urinen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexamfetamin, den aktive metabolit fra lisdexamfetamin, krydser placenta. Data fra et kohortestudie af i alt cirka 5.570 graviditeter eksponeret for amfetamin i første trimester, tyder ikke på øget risiko for medfødt misdannelse. Data fra et andet kohortestudie af i alt cirka 3.100 graviditeter eksponeret for amfetamin i de første 20 graviditetsuger, tyder på øget risiko for præeklampsi og for tidlig fødsel. Nyfødte, der har været eksponeret for amfetamin under graviditet, kan opleve abstinenssymptomer.

I reproduktionsstudier på dyr havde lisdexamfetamindimesilat ingen virkning på embryoføtal udvikling eller overlevelse, når det blev administreret oralt til drægtige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Administration af lisdexamfetamindimesilat til ikke fuldt udvoksede rotter var forbundet med nedsat vækst ved klinisk relevante eksponeringer.

Lægen bør diskutere behandlingen med lisdexamfetamin med kvindelige patienter, der er begyndt at menstruere. Dette lægemiddel bør kun anvendes under graviditeten, hvis de mulige fordele opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

Amfetaminer udskilles i human mælk. Adixemin må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Det er ikke undersøgt i reproduktionsstudier hos dyr, hvilken påvirkning lisdexamfetamin har på fertilitet og tidlig embryonal udvikling. Amfetamin har ikke vist nogen skadelige virkninger på fertiliteten i et rottestudie (se pkt. 5.3). Lisdexamfetamins virkning på human fertilitet er ikke undersøgt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Adixemin kan forårsage svimmelhed, døsighed og synsforstyrrelser, herunder problemer med akkommodation og sløret syn. Disse virkninger kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i moderat grad. Patienter bør advares om disse mulige virkninger, og hvis de påvirkes af disse, bør de rådes til at undgå aktiviteter, der kan være farlige, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkningerne, der er observeret med lisdexamfetamin-behandling, afspejler hovedsageligt bivirkninger, der almindeligvis forbindes med anvendelsen af stimulerende lægemidler. Meget almindelige bivirkninger omfatter nedsat appetit, insomni, mundtørhed, hovedpine, øvre abdominalsmerter og vægtreduktion.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser alle bivirkninger på basis af kliniske studier og spontane rapporter.

De følgende definitioner gælder for terminologien over hyppighed, som herefter anvendes:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

En stjerne (\*) indikerer, at yderligere information om de respektive bivirkninger gives under tabellen.

**Tabel 1: Bivirkninger baseret på kliniske forsøg og spontan indberetning**

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Børn****(6 til 12 år)** | **Unge****(13 til 17 år)** | **Voksne** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** | Anafylaktisk reaktion  | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| Overfølsomhed | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetit | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Psykiske forstyrrelser** | \*Insomni | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Ophidselse  | Ikke almindelig  | Ikke almindelig  | Almindelig |
| Angst | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Logorré | Ikke almindelig  | Ikke almindelig  | Ikke almindelig |
| Nedsat libido | Ikke relevant  | Ikke rapporteret | Almindelig |
| Depression | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Tics | Almindelig  | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Affektlabilitet | Almindelig  | Ikke almindelig | Almindelig |
| Dysfori | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Eufori | Hyppighed ikke kendt  | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Psykomotorisk hyperaktivitet | Ikke almindelig  | Ikke almindelig | Almindelig |
| Bruksisme | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Dermatillomani  | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig  |
| Psykotiske episoder | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| Mani | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Hallucination | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt |
| Aggression | Almindelig | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Svimmelhed | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Rastløshed | Ikke almindelig  | Almindelig | Almindelig |
| Tremor | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Døsighed | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Kramper | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| Dyskinesi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Dysgeusi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
|  | Synkope | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Øjne** | Sløret syn | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt  | Ikke almindelig |
| Mydriasis | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt  |
| **Hjerte** | Takykardi | Almindelig | Almindelig  | Almindelig |
| Palpitation | Ikke almindelig  | Almindelig | Almindelig |
| QTc-forlængelse | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
|  | Kardiomyopati  | Hyppighed ikke kendt | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme** | Raynauds fænomen | Ikke almindelig | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø | Ikke almindelig  | Almindelig | Almindelig |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed | Almindelig  | Almindelig | Meget almindelig |
| Diarré | Almindelig | Almindelig | Almindelig  |
| Forstoppelse | Almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Øvre abdominalsmerter | Meget almindelig | Almindelig  | Almindelig |
| Kvalme | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig  | Almindelig | Ikke almindelig |
| **Lever og galdeveje** | \*Eosinofil hepatitis | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| **Hud og subkutane væv** | Hyperhidrose | Ikke almindelig  | Ikke almindelig | Almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Udslæt | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| \*Angioødem | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| \*Stevens-Johnsons syndrom | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt | Hyppighed ikke kendt |
| **Det reproduktive system og mammae** | Erektil dysfunktion | Ikke relevant  | Ikke almindelig  | Almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** | Brystsmerter | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Irritabilitet | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Træthed  | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Skælvende følelse | Ikke almindelig  | Almindelig | Almindelig |
| Pyreksi | Almindelig  | Almindelig | Ikke almindelig |
| **Undersøgelser** | Forhøjet blodtryk | Ikke almindelig  | Ikke almindelig | Almindelig |
| \*Vægtreduktion | Meget almindelig  | Meget almindelig | Almindelig |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Insomni*

Omfatter insomni, initialinsomni, insomni midt om natten og tidligt om morgenen.

*Vægtreduktion*

I et 4-ugers kontrolleret studie med lisdexamfetamindimesilat hos børn i alderen 6 til 12 år var den gennemsnitlige vægtreduktion fra baseline til endepunkt 0,4, 0,9 og 1,1 kg for patienter, der fik hhv. 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdexamfetamindimesilat, sammenlignet med en 0,5 kg vægtøgning for patienter, der fik placebo. Større doser var forbundet med et større vægttab ved 4 ugers behandling. Omhyggelig opfølgning af vægten hos børn i alderen 6 til 12 år, som fik lisdexamfetamindimesilat i 12 måneder, tyder på, at vedvarende behandling (dvs. behandling i 7 dage pr. uge året igennem) sænker vækstraten målt ved kropsvægt, som vist ved en alders- og kønsnormaliseret gennemsnitlig ændring fra baseline i percentil på ‑13,4 i løbet af 1 år. De gennemsnitlige percentiler ved baseline (n=271) og 12 måneder (n=146) var hhv. 60,9 og 47,2.

I et 4-ugers kontrolleret studie af lisdexamfetamindimesilat hos unge i alderen 13 til 17 år var det gennemsnitlige vægttab fra baseline til endepunkt 1,2, 1,9 og 2,3 kg for patienter, der fik hhv. 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdexamfetamindimesilat, sammenlignet med en 0,9 kg vægtøgning for patienter, der fik placebo. Omhyggelig opfølgning for vægt hos unge i alderen 13 til 17 år, som fik lisdexamfetamindimesilat i mere end 12 måneder, tyder på, at vedvarende behandling (dvs. behandling i 7 dage pr. uge året igennem) sænker vækstraten målt ved kropsvægt, som vist ved en alders- og kønsnormaliseret gennemsnitlig ændring fra baseline i percentil på ‑6,5 i løbet af 1 år. De gennemsnitlige percentiler ved baseline (n=265) og 12 måneder (n=156) var hhv. 66,0 og 61,5.

Hos børn og unge (i alderen 6-17 år), som fik lisdexamfetamindimesilat i to år, tydede en nøje overvågning af vægten på, at vedvarende medicinering (dvs. behandling i 7 dage pr. uge i to år) førte til nedsat vækst, målt ved kropsvægt. Hos børn og unge var de gennemsnitlige percentiler for vægt og standardafvigelser (SD) ved baseline (n=314) og 24 måneder (uge 104, n=189) hhv. 65,4 (SD 27,11) og 48,2 (SD 29,94). Alders- og kønsnormaliseret middelændring fra baseline i percentil over 2 år var -16,9 (SD 17,33).

I et kontrolleret klinisk studie af lisdexamfetamindimesilat hos børn i alderen 4 til 5 år, der fik 5-30 mg lisdexamfetamin dimesylat, var der ingen kliniske vægtændringer af betydning fra baseline efter 6 ugers opfølgning. Omhyggelig opfølgning for vægt hos børn i alderen 4 til 5 år, som fik lisdexamfetamin dimesylat i mere end 12 måneder i et åbent forlænget studie, tyder på, at vedvarende behandling (dvs. behandling i 7 dage om ugen året igennem) sænker væksthastigheden målt ved kropsvægt, som vist ved en alders- og kønsnormaliseret gennemsnitlig ændring fra baseline i percentil på -17,92 (SD=13,767) i løbet af 1 år. De gennemsnitlige percentiler ved baseline (n=113) og 12 måneder (n=69) var hhv. 66,51 (SD=25,173) og 47,45 (SD=26,144).

*Eosinofil hepatitis*

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

*Angioødem*

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

*Stevens-Johnson's syndrom*

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der bør tages højde for depot-frigørelsen af dexamfetamin efter administration af lisdexamfetamindimesilat, når patienter behandles for overdosering.

Manifestationer af akut overdosering med amfetaminer omfatter rastløshed, tremor, hyperrefleksi, hurtig respiration, forvirring, voldelighed, hallucinationer, paniktilstande, hyperpyreksi og rhabdomyolyse. Træthed og depression efterfølger normalt en stimulering af centralnervesystemet. Kardiovaskulære virkninger omfatter arytmi, hypertension eller hypotension og kredsløbskollaps. Mave-tarm-symptomer omfatter kvalme, opkastning,diarré og mavekramper. Krampeanfald og koma går normalt forud for en dødelig forgiftning.

Der er ingen specifik antidot mod overdosis af amfetamin. Behandling af akut forgiftning med amfetamin er overvejende symptomatisk og kan omfatte administration af aktivt kul, administration af et udtømmende middel og sedation.

Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan ikke fjernes med dialyse.

Ved tilfælde af en overdosis af amfetamin, skal du kontakte giftlinjen og få vejledning eller behandle som klinisk indiceret. Den forlængede virkningsvarighed af amfetamin bør overvejes ved behandling af patienter med overdosering.

Ved ikke hvor de har fundet dette. Jeg kan ikke se det i common SmPC.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psychostimulantia, midler for ADHD og Nootropics. Centralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA12.

Virkningsmekanisme

Lisdexamfetamindimesilat er et farmakologisk inaktivt prodrug. Efter oral administration absorberes lisdexamfetamin hurtigt fra mave-tarm-kanalen og hydrolyseres primært af røde blodlegemer til dexamfetamin, som er ansvarlig for lægemidlets aktivitet.

Amfetaminer er non-katekolamin sympatomimetiske aminer med CNS-stimulerende aktivitet. Amfetamins terapeutiske virkningsmekanisme i forhold til ADHD er ikke fuldt klarlagt. Det menes imidlertid, at det kan skyldes amfetamins evne til at blokere reabsorptionen af noradrenalin og dopamin i den præsynaptiske neuron og øge frigørelsen af disse monoaminer til det ekstraneuronale rum. Lisdexamfetamin prodruget binder ikke til de steder, der er ansvarlige for reabsorptionen af noradrenalin og dopamin *in vitro*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af lisdexamfetamindimesilat i behandlingen af ADHD er blevet påvist i tre kontrollerede studier med børn i alderen 6 til 12 år, tre kontrollerede studier med unge i alderen 13 til 17 år, tre kontrollerede studier med børn og unge (i alderen 6 til 17 år) og fire kontrollerede studier med voksne, som opfyldte DSM‑IV‑TR-kriterierne for ADHD.

I kliniske studier udført med børn og unge viste lisdexamfetamindimesilat stadig virkning 13 timer efter dosering hos børn og efter 14 timer hos voksne, når præparatet blev taget en gang daglig om morgenen.

Pædiatrisk population

336 patienter i alderen 6 til 17 år blev evalueret i det europæiske, pivotale Fase 3-Studie SPD489‑325. I dette syv ugers randomiserede, dobbeltblindede, dosisoptimerede, placebo- og aktivt kontrollerede studie viste lisdexamfetamindimesilat signifikant større effekt end placebo.

ADHD klassifikationsskalaen er et mål for de grundlæggende symptomer på ADHD. Den placebojusterede gennemsnitlige reduktion fra baseline hos patienter i behandling med lisdexamfetamindimesilat på ADHD-RS-IV total score var 18,6 (p<0,001). Ved hvert besøg under behandlingen og ved endepunktet var procentdelen af personer, der opfyldte de på forhånd definerede responskriterier (en ≥30 % reduktion fra baseline i ADHD-RS-IV total score og en CGI-I-værdi på 1 eller 2), signifikant højere (p<0,001) for lisdexamfetamindimesilat sammenlignet med placebo. Endepunktet for dette studie er defineret i tabel 2. Resultaterne var også signifikant højere for lisdexamfetamindimesilat sammenlignet med placebo, når de individuelle komponenter af responskriterierne blev evalueret. Desuden overskred de gennemsnitlige scores for ADHD-symptomer efter seponering af behandlingen ikke scores ved baseline før behandling, hvilket indikerer, at der ikke var en rebound-effekt.

Ud over en reduktion af symptomerne har kliniske studier også påvist, at lisdexamfetamindimesilat signifikant forbedrer funktionelle udfald. Specifikt blev det i studie SPD489‑325 vist, at 75,0 % af personerne, der fik lisdexamfetamin, viste forbedring (defineret som ”rigtig meget forbedret” eller ”meget forbedret”) på klassifikationsskalaen Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), sammenlignet med 14,2 % hos de personer, der fik placebo (p<0,001).

Lisdexamfetamindimesilat viste signifikant forbedring af, hvad barnet opnår i akademisk præstation, målt med instrumentet Health Related Quality of life og resultatdomænet Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF). Lisdexamfetamindimesilat viste en signifikant forbedring fra baseline sammenlignet med placebo (lisdexamfetamindimesilat: 9,4 versus placebo ‑1,1) med en gennemsnitlig forskel mellem de to behandlingsgrupper på 10,5 (p<0,001).

**Tabel 2: Udfaldsresultater af studie SPD489-325 ved endepunkt1 (fuldstændigt analysesæt)**

|  | Lisdexamfetamin- dimesylat | Placebo | Methylphenidat- hydrochlorid |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ændring i ADHD‑RS‑IV total score** |
| Mindste kvadraters metode | ‑24,3 | ‑5,7 | ‑18,7 |
| Virkningsstørrelse (versus placebo) | 1,804 | Ikke relevant | 1,263 |
| P‑værdi (versus placebo) | <0,001 | Ikke relevant | <0,001 |
| **ADHD‑RS‑IV respondere** |
| Patienter, der viste et respons2 | 83,7 % (87/104) | 22,6 % (24/106) | 68,2 % (73/107) |
| Forskel i respons fra placebo | 61,0 | Ikke relevant | 45,6 |
| P‑værdi (versus placebo) | <0,001 | Ikke relevant | <0,001 |
| **CGI‑I Respondere** |
| Patienter, der viser forbedring3 | 75,0 % (78/104) | 14,2 % (15/106) | 58,9 % (63/107) |
| Forskel i forbedring fra placebo | 60,8 | Ikke relevant | 44,7 |
| P‑værdi (versus placebo) | <0,001 | Ikke relevant | <0,001 |
| **Ændring i CHIP‑CE: Resultatdomæne for PRF** |
| Mindste kvadraters metode | 9,4 | ‑1,1 | 6,4 |
| Virkningsstørrelse (versus placebo) | 1,280 | Ikke relevant | 0,912 |
| P‑værdi (versus placebo) | <0,001 | Ikke relevant | <0,001 |

1 Endepunkt = det sidste besøg efter baseline i løbet af behandlingen af perioden med dosisoptimering eller dosisvedligeholdelse (besøg 1-7) med en gyldig værdi

2 Respons er defineret som den procentvise reduktion fra baseline i ADHD-RS-IV total score på ≥30 %

3 Forbedring (“rigtig meget forbedret” eller “meget forbedret”)

Der er vist lignende resultater for ADHD‑RS og CGI‑I i to placebokontrollerede studier, et med børn (n=297) og det andet med unge (n=314), der begge blev udført i USA.

Et dobbeltblindede, randomiserede, aktivt kontrollerede, dosisoptimeringsstudie blev udført hos børn og unge i alderen 6 til 17 år (n=267), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD. I dette ni ugers studie blev patienterne randomiseret (1:1) til en daglig dosis af lisdexamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/dag) eller atomoxetin (doseret som passende til personens vægt op til 100 mg) om morgenen. I løbet af en 4-ugers dosisoptimerings­periode blev patienterne titreret, indtil en optimal dosis blev opnået, baseret på uønskede hændelser, som opstod under behandlingen, og den kliniske bedømmelse. Patienter i behandling med lisdexamfetamindimesilat havde en kortere tidsperiode til første respons, sammenlignet med patienterne i behandling med atomoxetin (median hhv. 13,0 vs. 21,0 dage, p=0,003), hvor responset blev defineret som en CGI-I-score på 1 (i høj grad forbedret) eller 2 (meget forbedret) ved et af de dobbeltblinde behandlingsbesøg. For alle de dobbeltblinde behandlingsbesøg var andelen af personer, der responderede i lisdexamfetamindimesilat-gruppen, konsistent højere end andelen af personer, der responderede i atomoxetin-gruppen. Forskellen varierede fra 16-24 procentpoints. Ved studiets endepunkt var ændringer i mindste kvadraters gennemsnit fra baseline i ADHD-RS-IV total score for hhv. lisdexamfetamindimesilat og atomoxetin ‑26,1 og ‑19,7, med en forskel mellem grupperne på ‑6,4.

To dobbeltblindede, aktivt kontrollerede (OROS-MPH [methylphenidat])-studier med parallelle grupper er blevet udført hos unge i alderen 13-17 år med ADHD. Begge studier inkluderede også en referencearm med placebo. Det 8-ugers dosisoptimeringsstudie (SPD489-405) havde en 5-ugers dosisoptimeringsperiode og en 3-ugers dosisvedlige­holdelsesperiode. Personerne blev i dosisoptimeringsperioden titreret en gang ugentligt på basis af TEAE’er (Treatment Emergent Adverse events) samt klinisk respons på en optimal dosis på 30, 50 eller 70 mg/dag (for SPD489-personer) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (for OROS-MPH-personer), hvilket blev opretholdt i hele den 3-ugers periode med dosisvedligeholdelse. Middeldoserne ved endepunktet var hhv. 57,9 mg og 55,8 mg for SPD489 og OROS-MPH. I dette studie blev det fundet, at hverken SPD489 eller OROS-MPH var statistisk bedre end det andet præparat ved uge 8. Studiet med 6-ugers fast dosis (SPD489-406) havde en 4-ugers periode med tvungen dosistitrering og en 2-ugers periode med dosisvedligeholdelse. Ved den højeste dosis af SPD489 (70 mg) og OROS-MPH (72 mg) blev det fundet, at behandlingen med SPD489 var bedre end OROS-MPH, målt både ved analyse af den primære virkning (ændring fra baseline ved uge 6 på ADHD-RS total score) og den vigtigste sekundære virkningsanalyse (ændring fra baseline ved det sidste studie på CGI-I) (se tabel 3).

**Tabel 3: Ændring fra baseline på ADHD-RS-IV-totalscore og endepunkt på CGI-I (fuldstændigt analyseret)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **SPD489-405** | **Primær ved uge 8 ADHD-RS-IV**  | **Placebo** | **SPD489** | **OROS-MPH** |
| Totalscore ved baseline | NMiddel (SE) | 8938,2 (0,73) | 17936,6 (0,48) | 18437,8 (0,45) |
| Ændring fra baseline ved uge 8 | NLS middel (SE) [a] | 67-13,4 (1,19) | 139-25,6 (0,82) | 152-23,5 (0,80) |
| Lisdexamfetamin versus OROS-MPH forskel | LS middel (SE) [a](95 % CI) [a]Virkningsstørrelse [b]p-værdi | Ikke relevant | -2,1 (1,15)-4,3, 0,20,20,0717 | Ikke relevant |
| Aktiv versus placebo forskel | LS middel (SE) [a](95 % CI) [a]Virkningsstørrelse [b]p-værdi | Ikke relevant | -12,2 (1,45)-15,1, -9,41,16<0,0001 | -10,1 (1,43)-13,0, -7,30,97<0,0001 |
| **Vigtigste sekundære endepunkt CGI-I** |
| Analyserede personer (n) | 89 | 178 | 184 |
| Forbedret ( %) [c]Ikke forbedret ( %) [d] | 31 (34,8)58 (65,2) | 148 (83,1)30 (16,9) | 149 (81,0)35 (19,0) |
| Lisdexamfetamin versus OROS-MPH [e]Aktiv behandling versus placebo [e] | Ikke relevantIkke relevant | 0,6165<0,0001 | Ikke relevant<0,0001 |
| **SPD489-406** | **Primær ved 6 ADHD-RS-IV**  | **Placebo** | **SPD489** | **OROS-MPH** |
| Totalscore ved baseline | NMiddel (SE) | 10636,1 (0,58) | 21037,3 (0,44) | 21637,0 (0,44) |
| Ændring fra baseline ved uge 6 | NLS middel (SE) [a] | 93-17,0 (1,03) | 175-25,4 (0,74) | 181-22,1 (0,73) |
| Lisdexamfetamin versus OROS-MPH forskel | LS middel (SE) [a](95 % CI) [a]Virkningsstørrelse [b]p-værdi | Ikke relevant | -3,4 (1,04)-5,4, -1,30,330,0013 | Ikke relevant |
| Aktiv versus placebo forskel | LS middel (SE) [a](95 % CI) [a]Virkningsstørrelse [b]p-værdi | Ikke relevant | -8,5 (1,27)-11,0, -6,00,82<0,0001 | -5,1 (1,27)-7,6, -2,60,50<0,0001 |
| **Vigtigste sekundære endepunkt CGI-I** |
| Analyserede personer (n) | 106 | 210 | 216 |
| Forbedret ( %) [c]Ikke forbedret ( %) [d] | 53 (50,0)53 (50,0) | 171 (81,4)39 (18,6) | 154 (71,3)62 (28,7) |
| Lisdexamfetamin versus OROS-MPH [e]Aktiv behandling versus placebo [e] | Ikke relevantIkke relevant | 0,0188<0,0001 | Ikke relevant0,0002 |

[a] Fra en MMRM (mixed effects model for repeated measures), der indbefatter behandlingsgruppe, nominelt besøg, interaktion mellem behandlingsgruppen og besøget som faktorer, ADHD-RS-IV-totalscore ved baseline som en kovarians og en justering for interaktionen mellem ADHD-RS-IV-totalscoren ved baseline og besøget. Modellen er baseret på en REML-estimeringsmetode og benytter en ustruktureret kovarianstype.

[b] Virkningsstørrelsen er forskellen i LS middel divideret med den estimerede standardafvigelse af den ustrukturerede kovariansmatrix.

[c] “Forbedret”-kategorien indbefatter responserne “Rigtig meget forbedret” og “Meget forbedret”.

[d] ”Ikke forbedret”-kategorien indbefatter responserne “'Minimalt forbedret”, “Ingen ændring”, “Minimalt forværret”, “Meget forværret” og “Rigtig meget forværret”.

[e] Fra en CMH-test stratificeret efter baseline-CGI-S.

Bemærk: N = antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, n = antal analyserede forsøgspersoner.

Der indgik 314 patienter i et 2-års open-label sikkerhedsstudie udført hos børn og unge (i alderen 6-17 år) med ADHD. Ud af disse gennemførte 191 patienter studiet.

Desuden blev opretholdelsen af virkningen demonstreret i et dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede seponeringsstudie udført med børn og unge i alderen 6 til 17 år (n=157), som opfyldte diagnosen for ADHD (DSM-IV-kriterier). Patienterne blev optimeret til open-label lisdexamfetamindimesilat i en længere periode (mindst 26 uger), før de indgik i den 6-ugers randomiserede seponeringsperiode. Egnede patienter blev randomiseret til at fortsætte med at få deres optimerede dosis lisdexamfetamin­dimesilat, eller de blev skiftet til placebo. Patienterne blev observeret for recidiv (behandlingssvigt) i løbet af den 6-ugers dobbeltblinde fase. Behandlingssvigt blev defineret som en ≥50 % forhøjelse (forværring) i ADHD-RS total score og en ≥2-points forhøjelse i CGI-S score sammenlignet med scores, da patienterne indgik i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase. Behandlingssvigt var signifikant lavere (p<0,001) for lisdexamfetamindimesilat-personer (15,8 %) sammenlignet med placebo (67,5 %). For hovedparten af personerne (70,3 %), som oplevede behandlingssvigt uanset behandling, var ADHD-symptomerne forværrede ved eller før besøget i uge 2 efter randomisering.

Et sikkerheds- og effekt-studie med faste doser blev udført hos førskolebørn i alderen 4 til 5 år med ADHD. Perosnener blev randomiseret i forholdet 5:5:5:5:6 til lisdexamfetamindimesilat (5, 10, 20, 30 mg dosisstyrke) eller placebo (se også pkt. 5.2). Varigheden af den dobbeltblindede evalueringsperiode var 6 uger. I denne undersøgelse var de mest almindeligt rapporterede TEAE'er for personerne, der fik lisdexamfetamindimesilat, nedsat appetit (13,7 % af personerne), irritabilitet (9,6 % af personerne) og påvirket labilitet og hoste (4,8 % af personerne). I et 52 ugers åbent studie var den mest almindelige TEAE nedsat appetit (15,9 %) (se pkt. 4.8).

*Voksen population*

Virkningen af lisdexamfetamindimesilat til behandling af ADHD blev klarlagt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie med parallelle grupper, der blev udført med 420 voksne patienter i alderen 18 til 55 år, som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD. Der blev observeret signifikante forbedringer i ADHD-symptomer, baseret på investigatorers bedømmelser. Behandling med lisdexamfetamindimesilat reducerede signifikant graden af funktionel hæmning, målt ved forbedring på CGI-I klassifikationsskalaen sammenlignet med placebo.

Desuden blev der vist en vedligeholdelse af virkningen i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie med seponeringsdesign, der inkluderede voksne (n=123), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD, og som ved inklusion i studiet var blevet behandlet med lisdexamfetamindimesilat i mindst 6 måneder. En signifikant lavere andel af patienter, der blev behandlet med lisdexamfetamin, opfyldte kriterierne for recidiv (8,9 %) sammenlignet med patienter, der fik placebo (75,0 %) i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase. Recidiv blev defineret som en ≥50 % forhøjelse fra randomisering i ADHD-RS-IV total score og en øgning på ≥ 2 points i CGI-S-score i forhold til CGI-S-score ved randomisering.

*Studier af tilbøjelighed til misbrug*

I et studie af tilbøjeligheden til misbrug hos mennesker, hvor der blev administreret ækvivalente orale doser af 100 mg lisdexamfetamindimesilat og 40 mg dexamfetaminsulfat med hurtig udløsning til personer med tidligere stofmisbrug, fremkaldte lisdexamfetamindimesilat 100 mg et subjektivt respons på en skala med ”stof-nydende virkning” (Drug Liking Effects) (primært endepunkt), som var signifikant mindre end for dexamfetamin hurtig udløsning 40 mg. Oral administration af 150 mg lisdexamfetamindimesilat fremkaldte imidlertid et øget positivt subjektivt respons på denne skala, der fra et statistisk synspunkt var sammenlignelige med det positive subjektive respons, der blev fremkaldt af 40 mg oralt dexamfetamin og 200 mg diethylpropion med hurtig udløsning.

Intravenøs administration af 50 mg lisdexamfetamindimesilat til personer med tidligere stofmisbrug fremkaldte et positivt subjektivt respons på skalaer, der måler ”stof-nydende” (Drug Liking), ”Eufori”, ”Amfetamin-virkning” og ”Benzedrin-virkning”, der var større end placebo, men mindre end det respons, der blev fremkaldt af en ækvivalent dosis (20 mg) intravenøs dexamfetamin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes lisdexamfetamindimesilat hurtigt fra mave-tarm-kanalen hos raske voksne og børn (6 til 12 år) med ADHD, hvilket menes at være medieret af PEPT1-transporteren med høj kapacitet.

Mad påvirker ikke den observerede AUC og Cmax for dexamfetamin hos raske voksne efter oral administration af en enkelt dosis lisdexamfetamindimesilat 70 mg kapsler, men det forlænger Tmax med ca. 1 time (fra 3,8 timer i fastende tilstand til 4,7 timer efter et måltid med højt fedtindhold). Efter 8 timers faste var AUC for dexamfetamin efter oral administration af lisdexamfetamindimesilat i opløsning og som intakte kapsler ækvivalente.

Fordeling

Hos 18 børn (6 til 12 år) med ADHD var Tmax for dexamfetamin ca. 3,5 timer efter oral administration af en enkeltdosis lisdexamfetamindimesilat på enten 30 mg, 50 mg eller 70 mg, administreret efter 8-timers faste natten over. Tmax for lisdexamfetamindimesilat var ca. 1 time. Der blev klarlagt en lineær farmakokinetik for dexamfetamin efter oral administration af en enkelt dosis lisdexamfetamindimesilat over dosisintervallet på 30 mg til 70 mg hos børn i alderen 6 til 12 år.

Vægt/dosisnormaliseret AUC og Cmax for dexamfetamin var hhv. 22 % og 12 % lavere hos voksne kvinder end hos mænd på dag 7 efter en dosis lisdexamfetamin på 70 mg/dag i 7 dage. Vægt/dosisnormaliseret AUC og Cmax-værdier var de samme for piger og drenge efter enkelte doser på 30‑70 mg.

Der er ingen akkumulation af dexamfetamin ved steady state hos raske voksne og ingen akkumulation af lisdexamfetamindimesilat efter dosering en gang daglig i 7 på hinanden følgende dage.

Biotransformation

Lisdexamfetamindimesilat omdannes til dexamfetamin og l-lysin, hvilket foregår ved metabolisme i blodet, primært fra den hydrolytiske aktivitet af røde blodlegemer. Røde blodlegemer har en høj kapacitet for metabolisme af lisdexamfetamin, da *in vitro-*data viste, at der opstår en betydelig hydrolyse, selv ved et lavt hæmatokritniveau. Lisdexamfetamin metaboliseres ikke af cytokrom P450-enzymer.

Amfetamin oxideres ved 4-positionen på benzenringen, så der dannes 4-hydroxy­amfetamin, eller på *α- eller β*-kulstofatomer på sidekæder, så der dannes hhv. alfa‑hydroxy‑amfetamin eller noradrenalin. Noradrenalin og 4-hydroxyamfetamin er begge aktive, og begge oxideres derefter, så der dannes 4-‑hydroxy‑noradrenalin. Alfa-hydroxy-amfetamin gennemgår deaminering, så der dannes phenylacetone, der slutteligt danner benzoesyre, og dens glucuronid og glycinet konjugerer hippursyre. Selvom enzymerne, der er involveret i amfetamin-metabolismen, ikke er klart defineret, vides det at CYP2D6 er involveret i dannelsen af 4‑hydroxy‑amfetamin.

Elimination

Efter oral administration af en 70 mg dosis af radiomærket lisdexamfetamindimesilat til 6 raske personer, blev ca. 96 % af den orale dosis radioaktivitet genfundet i urinen og kun 0,3 % blev genfundet i fæces i løbet af en periode på 120 timer. Ud af den radioaktivitet, der blev genfundet i urinen, var 42 % af dosis relateret til amfetamin, 25 % til hippursyre og 2 % til intakt lisdexamfetamin. Plasmakoncentrationer af ikke konverteret lisdexamfetamin er lave og forbigående og kan normalt ikke kvantificeres 8 timer efter administration. Halveringstiden for plasmaelimination af lisdexamfetamin var i gennemsnit under 1 time i studier af lisdexamfetamindimesilat hos frivillige. Halveringstiden af dexamfetamin er 11 timer.

Specielle populationer

Farmakokinetikken af dexamfetamin, evalueret ved clearance, er sammenlignelig for børn (i alderen 6 til 12 år) og unge (i alderen 13 til 17 år) hos ADHD-patienter og raske voksne frivillige efter korrektion for kropsvægt.

Systemisk eksponering over for dexamfetamin er sammenlignelig for mænd og kvinder, der får den samme mg/kg-dosis.

Formelle farmakokinetik-studier af race er ikke blevet udført. Der er ikke evidens for, at etnicitet påvirker lisdexamfetamindimesilats farmakokinetik.

I et farmakokinetisk studie med 40 personer (8 personer i hver af fem nyrefunktionsgrupper: normal, let nedsat nyrefunktion, moderat nedsat nyrefunktion, svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet), var clearance af dexamfetamin reduceret fra 0,7 l/t/kg hos raske personer til 0,4 l/t/kg hos personer med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til < 30 ml/min/1,73m2 eller CrCl < 30 ml/min).

Hos pædiatriske patienter, i alderen 4 til 5 år, var gennemsnits steady state-eksponering af dexamfetamin ca. 44 % højere sammenlignet med den pædiatriske population, patienter i alderen 6 til 11 år, der fik den samme dosis (30 mg/dag), baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

I et studie med 47 personer i alderen 55 år og derover var amfetaminclearance ca. 0,7 l/t/kg for personer i alderen 55 til 74 år og 0,55 l/t/kg for personer i alderen ≥75 år. Dette er let reduceret sammenlignet med yngre voksne (ca. 1 l/t/kg for personer i alderen 18 til 45 år).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske studier af misbrugsansvar indikerer, at lisdexamfetamindimesilat kan fremkalde subjektive virkninger hos rotter og aber, der ligner de CNS-stimulerende virkninger for dexamfetamin, men som er forsinket i starten og forbigående. Mens de vedvarende virkninger, vist i selvadministrationsstudier, er lavere end dem for methylphenidat eller kokain.

I studier med gentagne doser var de hovedsagelige fund adfærdsændringer, såsom øget aktivitet, der er typisk for administration af stimulerende lægemidler, med forbundne reduktioner i øgning af kropsvægt, vækstmålinger og madindtagelse, som anses for at være en konsekvens af en for kraftigt farmakologisk respons.

Lisdexamfetamindimesilat var ikke genotoksisk, når det blev testet i *in vitro-*Ames-test og muselymfom-assay eller *in vivo* i mikronukleus-test med knoglemarv fra mus. Der er ikkeudført karcinogenicitetsstudier af lisdexamfetamindimesilat. Der blev ikke fundet bevis for karcinogenicitet i studier, hvor *d-, l*‑amfetamin (enantiomer-forhold på 1:1) blev administreret til mus og rotter i kosten i 2 år ved doser på op til 30 mg/kg/dag hos hanmus, 19 mg/kg/dag hos hunmus og 5 mg/kg/dag hos han- og hunrotter.

Lisdexamfetamindimesilat havde ingen virkning på embryoføtal udvikling eller overlevelse, når det blev administreret oralt til drægtige rotter ved doser på op til 40 mg/kg/dag, og til kaniner ved doser på op til 120 mg/kg/dag.

Akut administration af høje doser amfetamin (*d- eller d,l-*) har vist sig at give langvarige neurotoksiske virkninger hos gnavere, herunder irreversibel nervefiberskade. I toksicitetsstudier af lisdexamfetamindimesilat hos ikke fuldt udvoksede rotter og hunde, var der dog ikke synlige negative ændringer i centralnervesystemet. Betydningen af disse funder ukendt hos mennesker.

Amfetamin (*d- til l*‑enantiomer-forhold på 3:1) forårsagede ikke bivirkninger med hensyn til fertilitet eller tidlig embryo-udvikling hos rotter ved doser på op til 20 mg/kg/dag.

Et antal studier med gnavere indikerer, at prænatal eller tidlig postnatal eksponering over for amfetamin (*d*- eller *d,l-*) ved doser, som ligner de kliniske doser, kan føre til langvarige neurokemiske og adfærdsmæssige forstyrrelser. Rapporterede adfærdsforstyrrelser omfatter mangler i indlæring og hukommelse, ændret lokomotorisk aktivitet og ændringer af den seksuelle funktion. Der er ikke udført lignende studier med lisdexamfetamindimesilat. Imidlertid blev en vurdering af fertilitet efter ophør af behandling med lisdexamfetamindimesilat inkluderet i et toksicitetsstudie hos ikke fuldt udvoksede rotter, uden at der blev observeret nogen bivirkninger på fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine (E441)

Blæk (shellac og sort jernoxid E172)

*Farvestoffer i kapselskal*

*20 mg*

Titandioxid (E171)

*30 mg*

Titandioxid (E171)

Erythrosin (E127)

Quinolin gul (E104)

*40 mg*

Titandioxid (E171)

Brilliant blue (E133)

Allura red (E129)

*50 mg*

Titandioxid (E171)

Brilliant blue (E133)

*60 mg*

Titandioxid (E171)

Erythrosin (E127)

Brilliant blue (E133)

*70 mg*

Titandioxid (E171)

Brilliant blue (E133)

Erythrosin (E127)

Quinolin gul (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid HDPE (High Density Polyethylen) rund bøtte med bred åbning med børnesikret (PP) låg og 1 g silicagel-tørremiddelbeholder.

Tørremidlet må ikke sluges.

Pakningsstørrelser: 30 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 66682

30 mg: 66683

40 mg: 66684

50 mg: 66685

60 mg: 66686

70 mg: 66687

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. august 2024