

17. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Volidexa, hårde kapsler**

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

32795

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Volidexa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

30 mg kapsel: hvid bund og orange top, mærket med ”TEV” og ”30 mg” med sort blæk.

50 mg kapsel: hvid bund og blå top, mærket med ”TEV” og ”50 mg” med sort blæk.

70 mg kapsel: blå bund og orange top, mærket med ”TEV” og ”70 mg” med sort blæk.

Hver kapsel måler ca. 19 mm i længden og 6 mm i bredden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Volidexa er indiceret som en del af et omfattende behandlingsprogram for *attention deficit/hyperactivity disorder* (ADHD) til voksne.

Volidexa er ikke indiceret til alle voksne patienter, og beslutningen om at anvende lægemidlet skal tage patientens profil med i overvejelserne, herunder en grundig vurdering af hvor svære og hvor kroniske patientens symptomer er, risikoen for misbrug, forkert brug eller videreformidling, og klinisk respons på alle tidligere lægemidler til behandling af ADHD.

Behandlingen skal foretages under overvågning af en specialist i adfærdssygdomme. Diagnosen bør baseres på en komplet anamnese og evaluering af patienten i henhold til gældende DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer. Diagnosen kan ikke stilles udelukkende på tilstedeværelsen af et eller flere symptomer. Hos voksne er det et krav, at der eksisterede symptomer på ADHD i barndommen, og det skal bekræftes retrospektivt (i henhold til patientens journal eller, hvis den ikke er tilgængelig, med passende og strukturerede instrumenter eller interviews). Baseret på en klinisk bedømmelse skal patienterne have ADHD med mindst en moderat sværhedsgrad, indikeret ved mindst en moderat funktionel hæmning i to eller flere situationer (for eksempel social, akademisk og/eller arbejdsmæssig funktion), som påvirker flere aspekter af en persons liv.

Den specifikke ætiologi af dette syndrom er ukendt, og der er ingen enkeltstående diagnostisk test. Tilstrækkelig diagnose kræver brug af medicinske og specialiserede psykologiske, pædagogiske og sociale ressourcer.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer typisk psykologiske, pædagogiske, adfærdsmæssige, arbejdsmæssige og sociale parametre samt farmakoterapi med det formål at stabilisere den voksne patient med et adfærdsmæssigt syndrom kendetegnet ved symptomer, som kan omfatte kronisk anamnese med kortvarig koncentrationsevne, distraktion, impulsivitet og hyperaktivitet.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes under overvågning af en passende specialist i adfærdssygdomme.

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, familieanamnese med pludselig hjertedød/uforklarlig død og nøjagtig registrering af vægt før behandlingen (se pkt. 4.4).

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

Fortløbende overvågning

Psykisk og kardiovaskulær status skal overvåges fortløbende (se også pkt. 4.4).

* Blodtryk og puls skal registreres ved hver dosisjustering og mindst hver sjette måned.
* 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 og misbrug af Volidexa.

Dosering

Til doser, der ikke kan lade sig gøre med Volidexa, findes der andre lægemidler, der indeholder lisdexamfetamindimesilat.

Doseringen bør tilpasses individuelt i forhold til patientens behandlingsbehov og respons. Omhyggelig dosistitrering er nødvendig i starten af behandlingen med Volidexa.

Startdosis er 30 mg en gang daglig om morgenen. Når klinikeren skønner, at en lavere dosis er hensigtsmæssig, kan patienterne begynde behandlingen med 20 mg en gang daglig om morgenen. Dosis kan øges med trin på 10 mg eller 20 mg med ca. ugentlige intervaller. Volidexa 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.

*Ældre*

Clearance af dexamfetamin nedsættes hos ældre. Derfor kan dosisjustering være nødvendig (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Grundet en nedsat clearance hos personer 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 personer, der gennemgår dialyse. Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan ikke fjernes med dialyse.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos personer med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Volidexa er indiceret til voksne. For børn og unge i alderen 6 til 17 år findes der andre lægemidler, der indeholder lisdexamfetamindimesilat. Aktuelt tilgængelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Volidexa bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe er ikke klarlagt. Aktuelt tilgængelige data beskrives i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der findes ingen anbefaling vedrørende dosis.

Administration

Volidexa kan tages sammen med eller uden mad.

Volidexa kan sluges hel, 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 indtage hele den bløde madblanding eller al væsken med det samme. 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 Volidexa genoptages dagen efter. Det bør undgås at indtage en dosis om eftermiddagen, da det kan medføre insomni.

Langvarig anvendelse

Farmakologisk behandling af ADHD kan være nødvendig i længere perioder. Lægen, som vælger at anvende Volidexa i længere perioder (over 12 måneder), bør reevaluere nytten af Volidexa mindst en gang om året og overveje forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktion uden farmakoterapi.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof, 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 en 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 eller videreformidling, og lægerne bør overveje dette, når de ordinerer præparatet. Risikoen for misbrug kan være større hos voksne (især hos unge voksne) end ved pædiatrisk anvendelsen. Stimulerende lægemidler bør ordineres med forsigtighed til patienter med tidligere stofmisbrug eller afhængighed.

Misbrug af amfetaminer kan føre til tolerance og psykologisk afhængighed med forskellige grader af unormal adfærd. Symptomer på misbrug af amfetaminer kan omfatte dermatoser, insomni, irritabilitet, hyperaktivitet, følelsesmæssig ustabilitet og psykose. Der er rapporteret om abstinenssymptomer, såsom træthed og depression.

Kardiovaskulære bivirkninger

*Pludselig død og 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 er ukendt, har voksne en større sandsynlighed end børn for at have alvorlige strukturelle 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 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.

Volidexa er kontraindiceret hos patienter med symptomatisk kardiovaskulær sygdom 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 aktivitet, uforklarlig 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, før der anvendes stimulerende lægemidler.

Langvarig virkning på vægt

Stimulerende lægemidler er blevet forbundet med vægttab. Vægten bør overvåges under behandling med stimulerende lægemidler, og det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen hos patienter, der taber sig.

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, 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 Volidexa bør ordineres eller udleveres for at mindske risikoen for en mulig overdosering af patienten.

Anvendelse sammen med andre sympatomimetiske lægemidler

Volidexa bør anvendes med forsigtighed til patienter, der anvender andre sympatomimetiske lægemidler.

Hjælpestoffer:

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

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

*In vitro*-enzymhæmning

Lisdexamfetamindimesilat var ikke en *in vitro*-hæmmer af de primære humane CYP450-isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) i humane hepatiske mikrosomale suspensioner, og det var heller ikke en *in vitro*-inducer for CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i kulturer med friske humane hepatocytter. Lisdexamfetamindimesilat var ikke et *in vitro*-substrat for P-gp i MDCKII-celler eller en *in vitro*-hæmmer for P-gp i Caco-2-celler, og det er derfor usandsynligt, at det er involveret i kliniske interaktioner med lægemidler, der transporteres af P-gp-pumpen.

Et humant *in vivo*-studie af lisdexamfetamindimesilat førte ikke til nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

Midler, hvor niveauet i blodet kan påvirkes af Volidexa

Depot-guanfacin: I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af depot-guanfacin i kombination med lisdexamfetamindimesilat en 19 % forhøjelse i den maksimale plasmakoncentration (Cmax) 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-eksponering 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.

Midler 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 sero­ton­in­gen­optags­hæmmere (SSRI’er) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI’er). Det er også blevet rapporteret i forbindelse med en overdosering af amfetaminer, herunder lisdexamfetamindimesilat (se pkt. 4.9).

Midler, hvor virkningen kan reduceres af amfetaminer

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

Midler, hvor virkningen kan potenseres af amfetaminer

Amfetaminer potenserer den analgetiske virkning af narkotiske analgetika.

Midler, 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 en signifikant forhøjelse af kortikosteroidniveau 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 præterm fødsel. Nyfødte, der har været eksponeret for amfetamin under graviditet, kan opleve abstinenssymptomer.

I reproduktionsstudier med 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 Volidexa, hvad angår en mulig graviditet eller amning, med kvindelige patienter i den fertile alder. Volidexa bør kun anvendes under graviditet, hvis de mulige fordele opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

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

Fertilitet

Virkningerne af lisdexamfetamindimesilat på fertilitet og tidlig embryonal udvikling er ikke blevet undersøgt i reproduktionsstudier med dyr. Amfetamin har ikke vist nogen skadelige virkninger på fertiliteten i et rottestudie (se pkt. 5.3). Virkningen af lisdexamfetamindimesilat på human fertilitet er ikke undersøgt.

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

Mærkning.

Volidexa 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 kunne være farlige, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkningerne, der er observeret med behandling med lisdexamfetamindimesilat, afspejler hovedsageligt bivirkninger, der almindeligvis forbindes med anvendelsen af stimulerende lægemidler. Meget almindelige bivirkninger observeret hos voksne omfatter nedsat appetit, insomni, mundtørhed, og hovedpine.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Den følgende tabel opstiller 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.

| **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 |
| Somnolens | 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 |
| Epistaxis | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **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 den pædiatriske population*

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. Højere doser var forbundet med en større vægtreduktion 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 efter 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 den gennemsnitlige vægtreduktion 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 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 efter 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 efter 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 med lisdexamfetamindimesilat hos børn i alderen 4 til 5 år, der fik 5-30 mg lisdexamfetamindimesilat, var der ingen klinisk betydningsfulde ændringer i vægt fra baseline efter 6 ugers opfølgning. En omhyggelig opfølgning af vægten hos børn i alderen 4 til 5 år, der fik lisdexamfetamindimesilat over 12 måneder i et åbent udvidelsesstudie, tyder på, at kontinuerlig behandling (dvs. behandling 7 dage om ugen hele året) mindsker vækstraten målt ved kropsvægt, hvilket fremgår af en alders- og kønsnormaliseret gennemsnitlig ændring fra baseline i percentil på ‑17,92 (SD=13,767) over 1 år. De gennemsnitlige percentiler ved baseline (n=113) og 12 måneder (n=69) var henholdsvis 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-Johnsons 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Manifestationer af akut overdosering med amfetaminer omfatter rastløshed, tremor, hyperrefleksi, hurtig respiration, forvirring, aggression, 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 for en overdosering af amfetamin. Behandling af en 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.

Hvis der sker en overdosering af amfetamin, kontakt Giftlinjen for vejledning, eller behandl som klinisk indikeret. Der bør tages højde for den lange virkningsvarighed af amfetamin, når patienter behandles for en overdosering.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: 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 fire kontrollerede studier med voksne, tre kontrollerede studier med unge i alderen 13-17 år, tre kontrollerede studier med børn og unge (i alderen 6 til 17 år) og tre kontrollerede studier med børn i alderen 6 til 12 år. Patienterne i alle disse studier opfyldte DSM‑IV‑TR-kriterierne for ADHD.

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

*Voksen population*

Virkningen af lisdexamfetamindimesilat ved behandling af voksne, der opfylder DSM-IV-TR-kriterierne for ADHD, er blevet vist i fire kontrollerede studier, hvor der indgik 846 patienter.

Studie 1 var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med parallelle grupper, der blev udført hos voksne (n=420). I dette 4-ugers studie blev patienterne randomiseret til grupper med fastdosisbehandling og fik endelige doser på 30, 50 eller 70 mg lisdexamfetamindimesilat eller placebo. Alle personer, der fik lisdexamfetamin­dimesilat, blev startet på 30 mg i den første behandlingsuge. Personer, der blev tildelt dosisgrupper med 50 og 70 mg, blev titreret med 20 mg ugentligt, indtil de opnåede deres tildelte dosis. Der blev observeret signifikante forbedringer i ADHD-symptomer, baseret på investigatorens bedømmelser i ADHD-klassifikationsskalaen (ADHS-RS) med henvisning til voksne totalscore som et endepunkt for alle doser af lisdexamfetamin­dimesilat, sammenlignet med placebo (se tabel 1). Behandling med lisdexamfetamin­dimesilat reducerede signifikant graden af nedsat funktionsevne, målt ved forbedring i Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) klassifikationsskalaen, sammenlignet med placebo.

**Tabel 1: Ændring fra *baseline* til endepunkt i ADHD-RS med stikord til voksne totalscore ved endepunkt1 (fuldstændigt analysesæt)**

|  |  | **Placebo** | **30 mg** | **50 mg** | **70 mg** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Baseline* totalscore: | N | 62 | 115 | 117 | 120 |
| Gennemsnit (SD) | 39,4 (6,42) | 40,5 (6,21) | 40,8 (7,30) | 41,0 (6,02) |
| Ændring fra *baseline* ved endepunkt | N | 62 | 115 | 117 | 120 |
| LS gennemsnit (SE) | -8,2 (1,43) | -16,2 (1,06) | -17,4 (1,05) | -18,6 (1,03) |
| Placebojusteret forskel | LS gennemsnit  (95 % CI)  p-værdi | 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 den sidste behandlingsuge efter randomisering, hvor der er opnået en gyldig ADHD-RS-IV totalscore.

Bemærk: Dunnetts test blev anvendt til at beregne CI'er og p-værdier. P-værdierne er de justerede p-værdier, og de bør sammenlignes med en kritisk alfa på 0,05.

LS=mindste kvadrater, SD= standardafvigelse, SE=standardfejl.

Studie 2 var et 10-ugers, dobbelblindet, placebokontrolleret studie, der blev udført for at evaluere ændring i eksekutive funktioner, afgørende udfald for livskvalitet og ADHD-symptomer hos voksne med ADHD og en klinisk signifikant hæmning af eksekutive funktioner. Der indgik voksne i alderen 18 til 55 år (n=161) i studiet, og de opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD, vurderet ved hjælp af en totalscore på ≥65 i *Behaviour Rating Inventory of Executive Function* – *Adult Version* (BRIEF‑A) *Global Executive Composite* (GEC) T-score i henhold til selvrapportering, og en score på ≥28 i ADHD‑RS med henvisning til *baseline*-besøget. Ved uge 10 var den gennemsnitlige selvrapporterede BRIEF-A GEC T-score 68,3 for placebogruppen og 57,2 for SPD489-gruppen (lisdexamfetamin), hvilket udgør LS gennemsnitlige ændringer fra baseline på hhv. -11,1 og -22,3. Effektstørrelsen var 0,74 og favoriserede SPD489-gruppen. Forskellen i LS gennemsnitlig ændring fra *baseline* til uge 10 (-11,2) var signifikant bedre i gruppen med lisdexamfetamindimesilat sammenlignet med placebo (p<0,0001). De sekundære effektmål for *Adult ADHD Impact Module* (AIM-A), ADHD-RS med henvisning til voksne, CGI-I- og ADHD-indeks T-score for Conners Adult ADHD-klassifikationsskala – Observer: kort version (CAARS-O:S) var alle signifikant bedre i lisdexamfetamindimesilat-gruppen sammenlignet med placebo.

Studie 3 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med crossover. Dette studie af lisdexamfetamindimesilat var udformet med henblik på at simulere en arbejdsplads, og der indgik 142 voksne. Efter en 4-ugers, open-label, dosisoptimerende fase med lisdexamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/dag om morgenen) blev personerne randomiseret til en ud af to behandlingssekvenser: 1) lisdexamfetamindimesilat (optimeret dosis) efterfulgt af placebo, hver i en uge, eller 2) placebo efterfulgt af lisdexamfetamindimesilat, hver i en uge. Vurdering af virkning fandt sted ved slutningen af hver uge ved hjælp af *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP). PERMP er en matematikprøve justeret for færdigheder, der måler koncentrationsevnen ved ADHD. Behandling med lisdexamfetamindimesilat, sammenlignet med placebo, resulterede i en statistisk signifikant forbedring i koncentrationsevnen på alle tidspunkter efter dosis, målt ved gennemsnitlige totale scores for PERMP i løbet af en vurderingsdag, samt for hvert måletidspunkt. PERMP-vurderingerne blev foretaget før dosis (-0,5 timer) og 2, 4, 8, 10, 12 og 14 timer efter dosis.

Studie 4 undersøgte opretholdelsen af effekt. Studiet var et dobbeltblindet, placebo­kontrolleret, randomiseret studie med seponeringsdesign og blev udført hos voksne i alderen 18 til 55 (n=123), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD. Personerne skulle kunne dokumentere behandling med lisdexamfetamindimesilat i mindst 6 måneder, når de indgik i studiet, og de skulle kunne vise behandlingsrespons, defineret ved CGI-S ≤3 og totalscore for ADHD-RS med henvisning til voksne <22. ADHD-RS med henvisning til voksen totalscore er en måling af de vigtigste ADHD-symptomer. Personer, der opretholdt et behandlingsrespons ved uge 3 i open-label behandlingsfasen (n=116), var egnede til at indgå i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase, og de fik deres indledende dosis af lisdexamfetamindimesilat (n=56) eller placebo (n=60). Opretholdelse af effekt for personer, der blev behandlet med lisdexamfetamindimesilat, blev vist ved en signifikant lavere andel af behandlingssvigt (<9 %), sammenlignet med personer, der fik placebo (75 %) i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase.

Behandlingssvigt blev defineret som en ≥50 % forøgelse (forværring) i ADHD-RS med stikord til voksne, og en ≥2-points forøgelse i CGI-S-score sammenlignet med niveauet ved start i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase.

*Pædiatrisk population*

Effekten af lisdexamfetamindimesilat til behandling af pædiatriske patienter med ADHD er blevet demonstreret i tre kontrollerede studier hos børn i alderen 6 til 12 år, tre kontrollerede studier hos unge i alderen 13-17 år, og tre kontrollerede studier hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

I studie SPD489-325 blev 336 patienter i alderen 6 til 17 år evalueret i et 7-ugers randomiseret, dobbeltblindet, dosisoptimeret, placekontrolleret studie med en aktiv referencearm. Det primære effektmål var ADHD-RS-IV totalscore. Lisdexamfetamindimesilat viste signifikant større effekt end placebo. Forskellen ved endepunktet i den mindste gennemsnitlige reduktion fra *baseline* i ADHD-RS-IV totalscore 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 totalscore og en CGI-I-værdi på 1 eller 2), signifikant højere for lisdexamfetamindimesilat sammenlignet med placebo (p<0,001). 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. I tillæg til en reduktion af symptomer forbedrede lisdexamfetamindimesilat signifikant de funktionelle udfald. I dette studie viste 75,0 % af personerne, der fik lisdexamfetamindimesilat, en “forbedring" (defineret som “rigtig meget forbedret" eller “meget forbedret") på *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) klassifikationsskalaen sammenlignet med 14,2 % af personerne, der fik placebo (p<0,001).

Der er vist lignende resultater for ADHD‑RS totalscore 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 dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret, dosisoptimeringsstudie blev udført hos børn og unge i alderen 6 til 17 år (n=267), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD samt havde et utilstrækkeligt respons på behandling med methylphenidat. I dette 9-ugers studie havde patienter i behandling med lisdexamfetamindimesilat 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 et respons blev defineret som havende en CGI-I-score på 1 (i høj grad forbedret) eller 2 (meget forbedret) ved et af de dobbeltblinde behandlingsbesøg.

To dobbeltblindede, aktivt kontrollerede (OROS-MPH)-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 uønskede hændelser, der opstod under behandlingen (TEAE’er), 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 totalscore) og den vigtigste sekundære virkningsanalyse (ved det sidste studiebesøg på CGI-I) (se tabel 2).

**Tabel 2: Ændring fra baseline på ADHD-RS-IV-totalscore og endepunkt på CGI-I (fuldstændigt analysesæt)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SPD489-405** | **Primær ved uge 8 ADHD-RS-IV** | | **Placebo** | **SPD489** | **OROS-MPH** |
| Totalscore ved *baseline* | N  Middel (SE) | 89  38,2 (0,73) | 179  36,6 (0,48) | 184  37,8 (0,45) |
| Ændring fra *baseline* ved uge 8 | N  LS middel (SE) [a] | 67  -13,4 (1,19) | 139  -25,6 (0,82) | 152  -23,5 (0,80) |
| Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH-forskel | LS middel (SE) [a]  (95 % CI) [a]  Virkningsstørrelse [b]  p-værdi | Ikke relevant | -2,1 (1,15)  -4,3, 0,2  0,2  0,0717 | Ikke relevant |
| Aktiv vs. placebo-forskel | LS middel (SE) [a]  (95 % CI) [a]  Virkningsstørrelse [b]  p-værdi | Ikke relevant | -12,2 (1,45)  -15,1, -9,4  1,16  < 0,0001 | -10,1 (1,43)  -13,0, -7,3  0,97  < 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 vs. OROS-MPH [e]  Aktiv behandling vs. placebo [e] | | Ikke relevant  Ikke relevant | 0,6165  < 0,0001 | Ikke relevant  < 0,0001 |
| **SPD489-406** | **Primær ved 6 ADHD-RS-IV** | | **Placebo** | **SPD489** | **OROS-MPH** |
| Totalscore ved *baseline* | N  Middel (SE) | 106  36,1 (0,58) | 210  37,3 (0,44) | 216  37,0 (0,44) |
| Ændring fra *baseline* ved uge 6 | N  LS middel (SE) [a] | 93  -17,0 (1,03) | 175  -25,4 (0,74) | 181  -22,1 (0,73) |
| Lisdexamfetamin vs. OROS-MPH-forskel | LS middel (SE) [a]  (95 % CI) [a]  Virkningsstørrelse [b]  p-værdi | Ikke relevant | -3,4 (1,04)  -5,4, -1,3  0,33  0,0013 | Ikke relevant |
| Aktiv vs. Placebo-forskel | LS middel (SE) [a]  (95 % CI) [a]  Virkningsstørrelse [b]  p-værdi | Ikke relevant | -8,5 (1,27)  -11,0, -6,0  0,82  < 0,0001 | -5,1 (1,27)  -7,6, -2,6  0,50  < 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 vs. OROS-MPH [e]  Aktiv behandling vs. placebo [e] | | Ikke relevant  Ikke relevant | 0,0188  < 0,0001 | Ikke relevant  0,0002 |

[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.

Opretholdelsen af virkningen blev demonstreret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret 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 totalscore og en ≥ 2-points forhøjelse i CGI-S score sammenlignet med scores, da patienterne indgik i den dobbeltblinde, randomiserede seponeringsfase. Behandlingssvigt var signifikant lavere for lisdexamfetamindimesilat-personer (15,8 %) sammenlignet med placebo (67,5 %) (p<0,001). For hovedparten af personerne (70,3 %), som oplevede behandlingssvigt uanset behandling, var ADHD-symptomerne forværrede ved eller før besøget i uge 2 efter randomisering.

Der blev gennemført en undersøgelse af sikkerhed og virkning ved en fast dosis hos førskolebørn i alderen 4 til 5 år med ADHD. Forsøgspersonerne blev randomiseret i et 5:5:5:5:6-forhold til lisdexamfetamindimesilat (dosis på hhv. 5, 10, 20, 30 mg) eller placebo (se også pkt. 5.2). Varigheden af den dobbeltblindede evalueringsperiode var 6 uger. I dette studie var de hyppigst rapporterede TEAE'er for forsøgspersoner, der fik lisdexamfetamindimesilat, nedsat appetit (13,7 % af forsøgspersonerne), irritabilitet (9,6 % af forsøgspersonerne) og affektlabilitet og hoste (4,8 % af forsøgspersonerne). I et 52-ugers åbent studie var den mest almindelige TEAE nedsat appetit (15,9 %) (se pkt. 4.8).

*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 40 mg dexamfetamin med hurtig udløsning. Oral administration af 150 mg lisdexamfetamindimesilat fremkaldte imidlertid et øget positivt subjektivt respons på denne skala, der var sammenlignelige med det positive subjektive respons, der blev fremkaldt af 40 mg oralt dexamfetamin med hurtig udløsning og 200 mg diethylpropion.

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, 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 (i alderen 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 af 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. Alfahydroxyamfetamin 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.

Særlige 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 farmakokinetikken af dexamfetamin.

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)).

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

I et studie med 47 personer i alderen 55 år og derover var dexamfetaminclearance 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 om tilbøjelighed til misbrug indikerer, at lisdexamfetamindimesilat kan fremkalde subjektive virkninger hos rotter og aber, der ligner virkningerne af det CNS-stimulerende middel dexamfetamin, men med en forsinket start og af en forbigående karakter, mens de stofnydende virkninger, bedømt via studier med selvadministration, er lavere end 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 et for kraftigt farmakologisk respons.

Lisdexamfetamindimesilat var ikke genotoksisk, når det blev testet i in vitro-Ames-test og muselymfom-assay eller in vivo i mikronukleustest med knoglemarv fra mus. Der er ikke udført 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 indgift af høje doser amfetamin (d- eller d,l-) har vist sig at forårsage langvarige neurotoksiske virkninger hos gnavere, herunder irreversibel skade på nervefibre. I endelige undersøgelser af juvenil toksicitet med lisdexamfetamindimesilat hos rotter og hunde var der imidlertid ingen negative ændringer i centralnervesystemet. Betydningen af disse resultater for mennesker er ukendt.

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. En vurdering af fertiliteten efter ophør af behandling med lisdexamfetamindimesilat blev imidlertid inkluderet i en undersøgelse af toksicitet hos unge rotter, og der blev ikke observeret nogen negative virkninger på fertiliteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sort blæk: shellac, propylenglycol, sort jernoxid og kaliumhydroxid

*Farvestoffer i kapselskal*

30 mg: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172)

50 mg: indigocarmin (E132)

70 mg: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), indigocarmin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder af højdensitetspolyethylen med et børnesikret skruelåg af polypropylen.

Pakningsstørrelser: 10, 30 eller 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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 67126

50 mg: 67127

70 mg: 67128

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. september 2024