

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Balidax 20 mg kapslar, hårda
Balidax 30 mg kapslar, hårda
Balidax 40 mg kapslar, hårda
Balidax 50 mg kapslar, hårda
Balidax 60 mg kapslar, hårda
Balidax 70 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kapslar 20 mg: Varje kapsel innehåller 20 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 5,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 30 mg: Varje kapsel innehåller 30 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 8,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 40 mg: Varje kapsel innehåller 40 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 11,9 mg dexamfetamin.

Kapslar 50 mg: Varje kapsel innehåller 50 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 14,8 mg dexamfetamin.

Kapslar 60 mg: Varje kapsel innehåller 60 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 17,8 mg dexamfetamin.

Kapslar 70 mg: Varje kapsel innehåller 70 mg lisdexamfetamindimesylat, motsvarande 20,8 mg dexamfetamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

20 mg kapsel: gul underdel och gul överdel, märkt med "TEV" och "20 mg" i svart bläck.

30 mg kapsel: vit underdel och orange överdel, märkt med "TEV" och "30 mg" i svart bläck.

40 mg kapsel: vit underdel och grön överdel, märkt med "TEV" och "40 mg" i svart bläck.

50 mg kapsel: vit underdel och blå överdel, märkt med "TEV" och "50 mg" i svart bläck.

60 mg kapsel: ljusblå underdel och ljusblå överdel, märkt med "TEV" och "60 mg" i svart bläck.

70 mg kapsel: blå underdel och orange överdel, märkt med "TEV" och "70 mg" i svart bläck.

Varje kapsel är ca 19 mm x 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Balidax är indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Uppmärksamhetsstörning/Hyperaktivitet) hos barn i åldern 6 år och äldre, när svar på tidigare behandling med metylfenidat bedöms vara kliniskt otillräckligt.

Balidax är också indicerat som en del i ett omfattande behandlingsprogram anpassat för ADHD hos vuxna med symtom på ADHD sedan barndomen.

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar (för pediatrika patienter) eller specialist på beteendestörningar (för vuxna patienter). Diagnos ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten enligt aktuella DSM-kriterier eller ICD-riktlinjer. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

Hos vuxna krävs närvaro av symtom på ADHD som förekommit redan i barndomen och som kan bekräftas retrospektivt (enligt patientens journal eller, om sådan inte finns, genom lämpliga och strukturerade instrument eller intervjuer). Baserat på klinisk bedömning ska patienterna ha ADHD av minst måttlig svårighetsgrad, vilket indikeras av minst måttlig nedsättning av två eller flera funktioner (till exempel social, utbildningsmässig och/eller yrkesmässig funktion) som påverkar flera aspekter av en individs liv.

Den specifika etiologin för detta syndrom är okänd, och det finns inget enstaka diagnostiskt test. Adekvat diagnos kräver användning av såväl medicinska som specialiserade psykologiska, pedagogiska och sociala resurser.

Balidax är inte indicerat för alla patienter med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste ta hänsyn till patientens helhetsbild, inklusive en noggrann bedömning av svårighetsgraden och kroniciteten i patientens symtom, risken för skadligt substansbruk, felaktig användning samt kliniskt svar på eventuella tidigare farmakoterapier för behandling av ADHD.

Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska, beteendemässiga, yrkesmässiga och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera patienten med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes av svårighet att upprätthålla uppmärksamhet, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, mindre uttalade neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter (för pediatrika patienter).

Tillgång till lämplig undervisningsform är väsentlig (för pediatrika patienter) och psykosocial intervention är i allmänhet nödvändigt. Användning av Balidax ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska påbörjas under överinseende av specialist på beteendestörningar.

Undersökningar före behandling

Före förskrivning ska en bedömning genomföras av patientens utgångsvärde avseende kardiovaskulär status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens. En omfattande anamnes ska dokumentera samtidigt annan medicinering, nuvarande och tidigare medicinska och psykiska sjukdomar eller symtom, familjeanamnes av plötslig kardiell eller oförklarad död och noggrann journalföring av vikt före behandling. För pediatrika patienter ska längd och vikt journalföras på en tillväxtkurva (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I överensstämmelse med användning av andra stimulantia ska risken för skadligt substansbruk, felanvändning eller avvikande användning beaktas före förskrivning av Balidax (se avsnitt 4.4).

Kontinuerlig uppföljning

Tillväxt (pediatriska patienter), psykiatrisk status och kardiovaskulär status ska kontrolleras regelbundet (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras vid varje dosjustering och minst var sjätte månad. För pediatrika patienter ska detta journalföras i ett percentildiagram.
- För pediatrika patienter: längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad på en tillväxtkurva.
- Hos vuxna ska vikten journalföras regelbundet.
- Utveckling av *nya* eller försämring av redan existerande psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering och därefter minst var sjätte månad och vid varje besök.

Patienterna ska följas upp avseende risk för avsteg från dos, felanvändning och skadligt substansbruk av Balidax.

Dosering

Dosen ska anpassas till patientens terapeutiska behov och respons. Noggrann dositrering krävs vid start av behandling med Balidax.

Startdosen är 30 mg som tas en gång dagligen på morgonen. När en lägre initial dos är lämplig enligt läkarens bedömning kan patienterna börja behandlingen med 20 mg en gång dagligen på morgonen. Dosen kan ökas stegvis med 10 eller 20 mg, med cirka en veckas intervall. Balidax ska ges peroralt i lägsta effektiva dos.

Den högsta rekommenderade dosen är 70 mg dagligen. Högre doser har inte studerats.

Behandlingen måste upphöra om symtomen inte förbättras efter lämplig dosjustering under en månad. Om paradoxal försämring av symtomen eller andra allvarliga biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avslutas.

Långtidsbehandling

Farmakologisk behandling av ADHD kan behövas under längre perioder. Läkare som väljer att använda Balidax under längre perioder (mer än 12 månader) ska omvärdera nyttan av läkemedlet minst en gång per år och överväga försöksperioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan läkemedel, företrädesvis under ledighet från skola eller arbete.

Särskilda populationer

Äldre

Data är begränsad hos äldre patienter. En grundlig utvärdering krävs därför före inledande behandling samt kontinuerlig övervakning av blodtryck och kardiovaskulär status (se avsnitt 4.3 och 4.4). Clearance av dexamfetamin är nedsatt hos äldre och därför kan dosjustering krävas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

På grund av minskad clearance hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m² eller CrCl < 30 ml/min.) bör den maximala dosen inte överstiga 50 mg/dag. Ytterligare dosreduktion bör övervägas till patienter som genomgår dialys. Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Barn under 6 år

Balidax ska inte användas av barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Balidax kan tas oberoende av måltid.

Kapslarna kan sväljas hela eller öppnas och innehållet tömmas och blandas med mjuk mat som t.ex. yoghurt eller i ett glas vatten eller apelsinjuice. Om pulvret i kapseln har packats ihop, kan en sked användas för att lösa upp det i den mjuka maten eller vätskan. Innehållet ska blandas tills det är helt upplöst. Patienten ska omedelbart äta eller dricka hela blandningen med yoghurt, vatten eller juice. Blandningen ska inte sparas. Den aktiva substansen löses fullständigt, men en beläggning innehållande de inaktiva substanserna kan finnas kvar i glaset eller behållaren när blandningen har druckits upp.

Patienten ska inte ta mindre än en kapsel per dag och kapseln får inte delas upp.

Vid glömd dos kan behandlingen med Balidax fortsätta med nästa dos nästkommande dag som planerat. Eftermiddagsdoser bör undvikas eftersom det kan orsaka insomningssvårigheter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot sympatomimetiska aminer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning av monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller inom 14 dagar efter att dessa läkemedel har satts ut på grund av risk för hypertensiv kris; se avsnitt 4.5.
- Hypertyreos eller tyreotoxikos.
- Agitationstillstånd.
- Symtomatisk kardiovaskulär sjukdom.
- Avancerad arterioskleros.
- Måttlig till svår hypertoni.
- Glaukom.

4.4 Varningar och försiktighet

Skadligt substansbruk och beroende

Vid behandling med stimulantia inklusive lisdexamfetamindimesylat föreligger risk för skadligt substansbruk, felanvändning, beroende eller avvikande dosering, vilket ska beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Risken för felanvändning kan vara större hos vuxna (särskilt unga vuxna) än vid pediatrik användning. Stimulantia ska förskrivas med försiktighet till patienter med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen.

Skadligt substansbruk av amfetaminer kan leda till toleransutveckling och psykiskt beroende med varierande grad av avvikande beteende. Symtom på skadligt substansbruk av amfetamin kan omfatta dermatoser, insomni, irritabilitet, hyperaktivitet, emotionell labilitet och psykos. Utsättningssymtom som trötthet och depression har rapporterats.

Vårdgivare och/eller patienter ska informeras om korrekt förvaring och kassering av oanvänt läkemedel för att förhindra läckage från legal förskrivning (t.ex. via vänner och släktingar).

Kardiovaskulära biverkningar

Plötslig död hos patienter med existerande kardiella defekter eller andra allvarliga hjärtproblem

Barn och ungdomar: Plötslig död har rapporterats hos barn och ungdomar i samband med CNS-stimulerande medel, varav somliga hade kardiella defekter eller andra allvarliga hjärtproblem. Även om vissa allvarliga hjärtproblem i sig kan innebära en ökad risk för plötslig död, ska inte stimulantia ges till barn eller ungdomar med kända allvarliga kardiella defekter, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmrubbningar eller andra allvarliga hjärtproblem som kan göra dem extra känsliga för de sympatomimetiska effekterna av stimulantia.

Vuxna: Plötslig död, stroke och hjärtinfarkt har rapporterats hos vuxna i samband med stimulantia i de normala doser som användes för ADHD. Även om funktionen av stimulantia hos vuxna i dessa fall är okänd, är det större sannolikhet att vuxna, i jämförelse med barn, har existerande allvarliga kardiella defekter, kardiomyopati, allvarliga hjärtrytmrubbningar, kranskärslssjukdom eller andra allvarliga hjärtproblem. Vuxna med sådana avvikelser bör i allmänhet inte behandlas med stimulantia.

Hypertoni och andra kardiovaskulära tillstånd

Stimulantia orsakar en obetydlig ökning av genomsnittligt blodtryck (cirka 2-4 mmHg) och av genomsnittlig hjärtfrekvens (cirka 3-6 slag per minut), och större individuella ökningar kan förekomma. Även om de genomsnittliga förändringarna i sig inte förväntas ha kortsiktiga konsekvenser, bör samtliga patienter övervakas med avseende på större förändringar i hjärtfrekvens och blodtryck. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter vars underliggande medicinska tillstånd kan försämrats av ökat blodtryck eller ökad hjärtfrekvens, t.ex. de med existerande hypertoni, hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller ventrikulär arytmi.

Lisdexamfetamin har visat sig förlänga QTc-intervallet hos vissa patienter. Det ska ges med försiktighet till patienter med förlängt QTc-intervall, till patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet, eller till patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Användning av Balidax är kontraindicerad till patienter med symtomatisk kardiovaskulär sjukdom och även till patienter med måttlig till svår hypertoni (se avsnitt 4.3). Då prevalensen av hypertoni ökar med stigande ålder, krävs en fortsatt övervakning av blodtryck och kardiovaskulär status under behandling (se avsnitt 4.2).

Kardiomyopati

Kardiomyopati har rapporterats vid kronisk användning av amfetamin. Det har även rapporterats med lisdexamfetamindimesylat.

Bedömning av kardiovaskulärt status hos patienter som behandlas med stimulantia

För patienter för vilka behandling med stimulerande medel övervägs ska en noggrann genomgång av anamnes (inklusive bedömning av familjeanamnes av plötslig död eller ventrikulär arytmi) och läkarundersökning göras för att bedöma förekomst av hjärtsjukdom. Ytterligare kardiell utredning ska göras om fynden tyder på sådan sjukdom (t.ex. elektrokardiogram [EKG] eller ultraljudsundersökning). Patienter som utvecklar symtom som ansträngningsutlöst bröstsmärta, oförklarad synkope eller andra symtom som tyder på hjärtsjukdom under behandling med stimulantia ska genomgå en omedelbar hjärtundersökning.

Psykiska biverkningar

Existerande psykos

Stimulantia kan förvärra symtom på beteende- och tankestörning hos psykotiska patienter.

Bipolär sjukdom

Särskild försiktighet bör iakttas vid användning av stimulantia för behandling av ADHD-patienter med samtidig bipolär sjukdom på grund av möjlig induktion av blandad/manisk episod hos sådana patienter. Före initiering av behandling med stimulantia bör patienter med samtida depressiva symtom undersökas för utvärdering av eventuell risk för bipolär sjukdom. En sådan undersökning bör omfatta en detaljerad psykiatrisk anamnes samt familjeanamnes avseende förekomst av självmord, bipolär sjukdom eller depression.

Uppkomst av nya psykotiska eller maniska symtom

Behandlingsutlösta psykotiska eller maniska symtom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar eller mani hos barn eller ungdomar utan tidigare psykotisk sjukdom eller mani i anamnesen kan orsakas av stimulantia vid normala doser. Om sådana symtom uppträder bör det stimulerande läkemedlet övervägas som eventuell orsak och utsättande av behandlingen kan vara lämplig.

Aggression

Aggressivt eller fientligt beteende observeras ofta hos barn och ungdomar med ADHD och har rapporterats i kliniska prövningar och noterats efter godkännandet av vissa läkemedel för behandling av ADHD, däribland lisdexamfetamindimesylat. Stimulantia kan orsaka aggressivt eller fientligt beteende. Patienter som påbörjar behandling för ADHD ska övervakas med avseende på uppträdande eller förvärrande av aggressivt beteende eller fientlighet.

Tics

Förvärrande av motoriska och verbala tics samt Tourettes syndrom har rapporterats i samband med behandling med stimulantia. Klinisk utvärdering avseende tics och Tourettes syndrom hos barn och deras familjer bör göras innan användning av stimulantia.

Långsiktig effekt på tillväxt (längd och vikt)

Hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år

Stimulantia har förknippats med långsammare viktökning och minskad slutlängd. Tillväxten ska kontrolleras under behandling med stimulantia. För patienter som inte växer eller ökar i vikt som förväntat kan behandlingen behöva avbrytas. Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad.

I en kontrollerad studie med patienter i åldern 6 till 17 år var den genomsnittliga förändringen (SD) av kroppsvikt efter sju veckor $-2,35$ ($2,084$) kg för lisdexamfetamindimesylat, $+0,87$ ($1,102$) kg för placebo och $-1,36$ ($1,552$) kg för metylfenidathydroklorid.

Hos vuxna

Stimulantia har förknippats med viktnedgång. Vikten ska kontrolleras under behandling med stimulantia. För patienter som minskar i vikt kan behandlingen behöva avbrytas.

Kramper

Vissa kliniska studier tyder på att stimulantia kan sänka kramptröskeln hos patienter med kramper i anamnesen, hos patienter med tidigare EEG-avvikelser utan kramper och, i sällsynta fall, hos patienter utan kramper i anamnesen eller tidigare EEG-avvikelser. Vid nyttillkomna eller förvärrade kramper ska läkemedlet sättas ut.

Synstörning

Akkommodationssvårigheter och dimsyn har rapporterats i samband med behandling med stimulantia.

Förskrivning och utlämning

För att minska risken för överdosering ska Balidax förskrivas och utlämnas med minsta möjliga mängd.

Användning tillsammans med andra sympatomimetiska läkemedel

Balidax bör användas med försiktighet hos patienter som använder andra sympatomimetiska läkemedel.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzymhämmning *in vitro*

En *in vitro* studie visar att lisdexamfetamindimesylat inte var en hämmare av de viktigaste humana CYP450-

isoformerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4) i suspensioner av humana levermikrosomer och inte heller en inducerare *in vitro* av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i odlade färskas humana hepatocyter. Lisdexamfetamindimesylat var inte ett substrat *in vitro* för P-gp i MDCKII-celler och inte heller en hämmare *in vitro* av P-gp i Caco-2-celler. Därför är det troligen inte involverat i kliniska interaktioner med läkemedel som transporteras av P-gp-pumpen. En human *in vivo*-studie av lisdexamfetamindimesylat resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för läkemedel som metaboliseras av CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

Aktiva substanser vars nivåer i blodet kan påverkas av lisdexamfetamindimesylat

Guanfacin i depotberedning: I en läkemedelsinteraktionsstudie gav administrering av guanfacin i depotberedning i kombination med lisdexamfetamindimesylat upphov till en ökning av den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) av guanfacin med 19 %, medan exponeringen (arean under kurvan, AUC) ökade med 7 %. Dessa små förändringar förväntas inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen effekt på exponeringen för dexamfetamin observerades i denna studie efter samtidig administrering av guanfacin i depotberedning och lisdexamfetamindimesylat.

Venlafaxin i depotberedning: Administrering av depotberedning av venlafaxin 225 mg, ett CYP2D6-substrat, i kombination med 70 mg lisdexamfetamindimesylat gav i en läkemedelsinteraktionsstudie upphov till en minskning av $C_{\max}$ med 9 % och en minskning av AUC med 17 % för den primära aktiva metaboliten O-desmetylvenlafaxin samt en ökning av $C_{\max}$ med 10 % och en ökning av AUC med 13 % för venlafaxin. Dexamfetamin kan vara en svag hämmare av CYP2D6. Lisdexamfetamin har ingen påverkan på AUC och $C_{\max}$ för venlafaxin i kombination med O-desmetylvenlafaxin. Dessa små förändringar förväntas inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen effekt på exponeringen för dexamfetamin observerades i denna studie efter samtidig administrering av venlafaxin i depotberedning och lisdexamfetamindimesylat.

Aktiva substanser och tillstånd som förändrar urinens pH-värde och påverkar urinutsöndringen och halveringstiden för amfetamin

Ascorbinsyra och andra aktiva substanser och tillstånd (tiaziddiuretika, kost som är rik på animaliskt protein, diabetes och respiratorisk acidosis) som surgör urinen, ökar urinutsöndringen och minskar halveringstiden för amfetamin. Natriumbikarbonat och andra aktiva substanser och tillstånd (kost som är rik på frukt och grönsaker, urinvägsinfektion och kräkningar) som alkaliserar urinen, minskar urinutsöndringen och förlänger halveringstiden för amfetamin.

Monoaminoxidashämmare

Amfetamin ska inte administreras samtidigt med eller inom 14 dagar efter administrering av monoaminoxidas (MAO)-hämmare då det kan öka frisättningen av noradrenalin och andra monoaminer. Detta kan ge svår huvudvärk och andra tecken på hypertensiv kris. Olika toxiska effekter på nervsystemet och malign hyperpyrexia kan uppträda, ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.3).

Serotonerga aktiva substanser

Serotonergt syndrom har i sällsynta fall förekommit i samband med användning av amfetaminer såsom lisdexamfetamindimesylat vid samtidig administrering med serotonerga aktiva substanser, inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat). Det har även rapporterats i samband med överdosering av amfetaminer, inklusive lisdexamfetamindimesylat (se avsnitt 4.9).

Aktiva substanser vars effekt kan reduceras av amfetaminer

Antihypertensiva läkemedel: Amfetaminer kan minska effekten av guanetidin och andra antihypertensiva läkemedel.

Aktiva substanser vars effekt kan potentieras av amfetaminer

Amfetaminer potentierar den analgetiska effekten av narkotiska analgetika.

Aktiva substanser som kan reducera effekterna av amfetaminer

Klorpromazin: Klorpromazin blockerar dopamin- och noradrenalinreceptorerna och hämmar därför de centralstimulerande effekterna av amfetamin.

Haloperidol: Haloperidol blockerar dopaminreceptorerna och hämmar därför de centralstimulerande effekterna av amfetamin.

Litiumkarbonat: De anorektiska and stimulatoriska effekterna av amfetaminer kan hämmas av litiumkarbonat.

Användning tillsammans med alkohol

Det finns begränsade data avseende möjlig interaktion med alkohol.

Interaktioner med laboratorietester

Amfetaminer kan orsaka en signifikant förhöjning av plasmakortikosteroidnivåer. Denna ökning är störst på kvällen. Amfetamin kan påverka mätning av steroider i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexamfetamin, den aktiva metaboliten av lisdexamfetamin, passerar placenta. Data från en kohortstudie med totalt cirka 5 570 graviditeter, som exponerats för amfetamin under den första trimestern, indikerar inte en ökad risk för medfödda missbildningar. Data från en annan kohortstudie med cirka 3 100 graviditeter, som exponerats för amfetamin under de första 20 veckorna av graviditeten, indikerar en ökad risk för preeklampsi och prematur födsel. Nyfödda barn, som exponerats för amfetamin under graviditeten, kan uppleva abstinenssymptom.

I reproduktionstoxicitetsstudier på djur hade lisdexamfetamindimesylat ingen påverkan på fosterutveckling eller överlevnad när det gavs peroralt till dräktiga råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Administrering av lisdexamfetamindimesylat till unga råttor förknippades med reducerad tillväxt vid kliniskt relevanta exponeringar.

Läkaren bör diskutera behandling med Balidax med kvinnliga patienter i fertil ålder. Balidax bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Amfetaminer utsöndras i bröstmjolk. Balidax ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekterna av lisdexamfetamindimesylat på fertilitet och tidig embryonal utveckling har inte undersökts i reproduktionsstudier på djur. Amfetamin har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten i en studie på råttor (se avsnitt 5.3). Effekten av lisdexamfetamindimesylat på fertiliteten hos människa har inte undersökts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lisdexamfetamindimesylat kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter och dimsyn. Detta kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för dessa biverkningar och instrueras om att de bör undvika potentiellt riskfyllda aktiviteter som att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa

symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som observerats i samband med behandling med lisexamfetamindimesylat motsvarar de som ofta förknippas med användning av stimulantia. Mycket vanliga biverkningar inkluderar nedsatt aptit, insomni, muntorrhet, huvudvärk, smärta i övre delen av buken och viktminskning.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabellen nedan visas samtliga biverkningar baserat på kliniska provningar och spontan rapportering. Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

En asterisk (*) anger att mer information om respektive biverkning återfinns under tabellen.

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Överkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Psykiatriska tillstånd	Insomni*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Agitation	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Ångest	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Logorré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Nedsatt libido	Ej relevant	Ej rapporterat	Vanliga
	Depression	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Tics	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Affektlabilitet	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Dysfori	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Eufori	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Bruxism	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Dermatillomani	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Psykotiska episoder	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Mani	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hallucinationer	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Aggression	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Rastlöshet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Tremor	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga

Organsystemklass	Biverkning	Barn (6 till 12 år)	Ungdomar (13 till 17 år)	Vuxna
	Kramper	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Dyskinesi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ögon	Dimsyn	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Mydriasis	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Palpitation	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	QTc-förlängning	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Kardiomyopati	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Raynauds fenomen	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Näsblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Diarré	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Obstipation	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Eosinofil hepatit*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Utslag	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Angioödem*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Stevens-Johnsons syndrom*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erekttil dysfunktion	Ej relevant	Mindre vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Sprallighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Feber	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Viktminskning*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Insomni

Inkluderar insomni, initial insomni, insomni mitt i natten och terminal insomni.

Viktminskning

I en kontrollerad prövning av lisdexamfetamindimesylat hos barn i åldern 6 till 12 år under fyra veckor var medelviktminskningen från starten till slutet av studien 0,4, 0,9 och 1,1 kg för patienter som tilldelats 30 mg, 50 mg respektive 70 mg lisdexamfetamindimesylat, jämfört med en viktökning på 0,5 kg för patienter som fick placebo. Högre doser förknippades med större viktminskning efter fyra veckors behandling. Noggrann uppföljning av vikt hos barn i åldern 6 till 12 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -13,4 över 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n = 271) och 12 månader (n = 146) var 60,9 respektive 47,2.

I en kontrollerad prövning av lisdexamfetamindimesylat hos ungdomar i åldern 13 till 17 år under fyra veckor var medelviktminskningen från starten till slutet av studien 1,2, 1,9 och 2,3 kg för patienter som tilldelats 30 mg, 50 mg respektive 70 mg lisdexamfetamindimesylat, jämfört med en viktökning på 0,9 kg för patienter som fick placebo. Noggrann uppföljning av vikt hos ungdomar i åldern 13 till 17 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -6,5 över 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n = 265) och 12 månader (n = 156) var 66,0 respektive 61,5.

Noggrann uppföljning av vikt hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år som fick lisdexamfetamindimesylat under två år tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dagar per vecka under de två åren) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt. De genomsnittliga viktpercentilerna och standardavvikelserna (SD) vid baslinjen (n = 314) och 24 månader (vecka 104, n = 189) var 65,4 (SD 27,11) respektive 48,2 (SD 29,94). Medelförändringen från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil var -16,9 (SD 17,33) över 2 år.

I en kontrollerad klinisk studie med lisdexamfetamindimesylat hos barn i åldern 4 till 5 år som fick 5–30 mg lisdexamfetamindimesylat, förekom inga kliniskt betydelsefulla viktförändringar från baslinjen efter 6 veckors uppföljning. Noggrann uppföljning av vikten hos barn i åldern 4 till 5 år som fick lisdexamfetamindimesylat under 12 månader i en öppen förlängningsstudie, tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dagar per vecka under hela året) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt, vilket påvisas av en medelförändring från baslinjen justerad för ålder och kön i percentil motsvarande -17,92 (SD=13,767) under 1 år. De genomsnittliga percentilerna vid baslinjen (n=113) och 12 månader (n=69) var 66,51 (SD=25,173) respektive 47,45 (SD=26,144)

Eosinofil hepatit

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Angioödem

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Stevens-Johnsons syndrom

Inga fall rapporterades i de kliniska studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av dexamfetamin efter administrering av lisdexamfetamindimesylat beaktas.

Symtom på akut överdosering med amfetaminer inkluderar rastlöshet, tremor, hyperreflexi, snabbare andhämtning, förvirring, aggression, hallucinationer, paniktillstånd, hyperpyrexia och rabdomyolys. Stimuleringen av det centrala nervsystemet ger ofta upphov till trötthet och depression. Kardiovaskulära effekter innefattar arytmier, hypertoni eller hypotoni och cirkulatorisk kollaps. Gastrointestinala symtom inkluderar illamående, kräkningar, diarré och magkramper. Livshotande förgiftning föregås vanligtvis av konvulsioner och koma.

Det finns ingen specifik antidot vid överdos av amfetamin. Behandling av akut intoxikation med amfetamin är i hög grad symptomatisk och kan inkludera tillförsel av aktivt kol och ett laxerande medel samt sedering.

Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

Rådfråga giftinformationscentralen vid överdos av amfetamin eller behandla enligt klinisk praxis. Den förlängda verkan av amfetamin ska beaktas vid behandling av patienter med överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA12.

Verkningsmekanism

Lisdexamfetamindimesylat är en farmakologiskt inaktiv prodrug. Efter oral administrering absorberas lisdexamfetamin snabbt från magtarmkanalen och hydrolyseras primärt av röda blodkroppar till dexamfetamin, som är läkemedlets aktiva beståndsdel.

Amfetaminer är icke-katekolamina sympatomimetiska aminer med CNS-stimulerande aktivitet. Den terapeutiska verkningsmekanismen vid ADHD är inte fullständigt fastställd. Amfetamin tros dock blockera återupptaget av noradrenalin och dopamin till presynaptiska neuron och öka frisättningen av dessa monoaminer till den synaptiska spalten. Prodrogen, lisdexamfetamin, binder inte till bindningsställen som svarar för återupptaget av noradrenalin och dopamin *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av lisdexamfetamindimesylat vid behandling av ADHD har visats i tre kontrollerade prövningar med barn i åldern 6 till 12 år, tre kontrollerade studier med ungdomar i åldern 13 till 17 år, tre kontrollerade studier med barn och ungdomar (6 till 17 år) och fyra kontrollerade prövningar med vuxna som uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna för ADHD.

I kliniska studier som omfattade barn och vuxna kvarstod effekterna av lisdexamfetamindimesylat i 13 timmar efter dosering hos barn och i 14 timmar hos vuxna när läkemedlet togs en gång dagligen på morgonen.

Pediatrisk population

336 patienter i åldern 6-17 år utvärderades i den pivotala europeiska fas 3-studien SPD489-325. Denna randomiserade, dubbelblinda, dosoptimerade, placebokontrollerade och aktivt kontrollerade studie som pågick i sju veckor visade signifikant bättre effekt för lisdexamfetamindimesylat än för placebo.

Skattningsskalan ADHD Rating Scale (ADHD-RS) ger ett mått på kärnsymtomen vid ADHD. Den placebojusterade medelreduktionen från baslinjen hos patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat var 18,6 ($p < 0,001$) enligt protokollet ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng). Vid varje besök under pågående behandling och i slutet av studien var procentandelen för de patienter som uppfyllde de fördefinierade svarskriterierna (en minskning om ≥ 30 % från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score och ett CGI-I-värde [Clinical Global Impression- Improvement] på 1 eller 2) signifikant högre ($p < 0,001$) för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo. Endpoint i denna studie definieras i tabell 1. Resultatet var även signifikant högre för lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo när de enskilda komponenterna i svarskriterierna utvärderades. Dessutom översteg medelvärdena för ADHD-symtom efter avbrytande av behandlingen inte baslinjevärdena före behandling, vilket tyder på att det inte förekom någon reboundeffekt.

Utöver minskningen av symtom har kliniska studier visat att lisdexamfetamindimesylat ger markant förbättrade funktionella resultat. Närmare bestämt uppvisade 75,0 % av försökspersonerna med lisdexamfetamindimesylat i studien SPD489-325 förbättring (definierad som ”våldigt mycket förbättrad” eller ”mycket förbättrad”) på CGI-I jämfört med 14,2 % med placebo ($p < 0,001$).

En markant förbättring beträffande barns teoretiska prestationer sågs med lisdexamfetamindimesylat, mätt enligt utvärderingshjälpmedlet Health Related Quality of life (hälsorelaterad livskvalitet), CHIP- CE:PRF (Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition – utvärderingsformulär för förälder om barnets hälso- och sjukdomsprofil-barnutgåva) Achievement Domain (området prestation). En signifikant förbättring från baslinjen sågs med lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo (lisdexamfetamindimesylat: 9,4 jämfört med placebo $-1,1$) med en genomsnittlig skillnad mellan de två behandlingsgrupperna på 10,5 ($p < 0,001$).

Tabell 1: Behandlingsresultat för studie SPD489-325 vid endpoint¹ (komplett analysset)

	Lisdexamfetamindimesylat	Placebo	Metylfenidathydroklorid
Förändring av ADHD-RS-IV, total poäng			
Minstakvadratmedelvärde	-24,3	-5,7	-18,7
Effektstorlek (jämfört med placebo)	1,804	Ej relevant	1,263
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Behandlingssvar för ADHD-RS-IV			
Patienter med behandlingssvar ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Skillnad i behandlingssvar jämfört med placebo	61,0	Ej relevant	45,6
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Behandlingssvar för CGI-I			
Patienter som visade förbättring ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Skillnad i förbättring jämfört med placebo	60,8	Ej relevant	44,7
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001
Förändring av CHIP-CE: PRF Achievement Domain (området prestation)			
Minstakvadratmedelvärde	9,4	-1,1	6,4
Effektstorlek (jämfört med placebo)	1,280	Ej relevant	0,912
P-värde (jämfört med placebo)	< 0,001	Ej relevant	< 0,001

¹ Endpoint = det sista besöket under pågående behandling efter baslinjebesöket under perioden med dosoptimering eller underhållsdos (besök 1-7) med ett giltigt värde

² Behandlingssvar definieras som procentuell minskning från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score ≥ 30 %

³ Förbättring ("våldigt mycket förbättrad" eller "mycket förbättrad")

Liknande resultat för ADHD-RS och CGI-I sågs i två placebokontrollerade studier: en med barn (n = 297) och den andra med ungdomar (n = 314), båda genomförda i USA.

En dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad dosoptimeringsstudie utfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år (n = 267) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD. I denna 9 veckor långa studie randomiserades (1:1) patienter till en daglig morgondos av lisdexamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag) eller atomoxetin (doserat i enlighet med patientens vikt upp till 100 mg). Under en dosoptimeringsperiod på 4 veckor titrerades patienterna tills en optimal dos, baserad på biverkningar som uppkom under behandlingen och klinisk bedömning, uppnåddes. Patienter som behandlades med lisdexamfetamindimesylat hade en kortare tid fram till det första svaret på behandlingen jämfört med patienter som fick atomoxetin (median 13,0 respektive 21,0 dagar, $p = 0,003$), där svar definierades som att patienten hade en CGI-I-poäng på 1 (mycket stor förbättring) eller 2 (stor förbättring) vid något av besöken för dubbelblind behandling. Under alla besöken för dubbelblind behandling var andelen patienter med behandlingssvar i lisdexamfetamindimesylat-gruppen konsekvent högre än andelen patienter med behandlingssvar i atomoxetingruppen. Skillnaden varierade mellan 16 och 24 procentenheter. Vid studiens slut var de genomsnittliga minstakvadratförändringarna från baslinjen av den totala poängen i ADHD-RS-IV för lisdexamfetamindimesylat och atomoxetin $-26,1$ respektive $-19,7$, med en skillnad mellan grupperna på $-6,4$.

Två dubbelblinda, aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier (OROS-MPH [Concerta]) har utförts med ungdomar i åldrarna 13 till 17 år med ADHD. Båda studierna inkluderade även en referensgrupp som fick placebo. Den 8 veckor långa dosoptimeringsstudien (SPD489-405) hade en dosoptimeringsperiod på 5 veckor och en period med underhållsdos på 3 veckor. Under dosoptimeringsperioden titrerades dosen en gång i veckan baserat på behandlingsrelaterade händelser och klinisk respons på en optimal dos på 30, 50 eller 70 mg/dag (för försökspersoner i SPD489) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (för försökspersoner i OROS-MPH). Dosen bibehölls under en 3-veckorsperiod med underhållsdos. Genomsnittliga doser vid studiens slut var 57,9 mg och 55,8 mg i SPD489 respektive OROS-MPH. I denna studie var varken SPD489 eller OROS-MPH statistiskt överlägset det andra läkemedlet vid vecka 8. Den 6 veckor långa studien med fast dos (SPD489-406) hade en forcerad dositreringsperiod på 4 veckor och en period med underhållsdos på 2 veckor. Vid de högsta doserna i SPD489 (70 mg) och OROS-MPH (72 mg) visades behandling med SPD489 vara överlägsen OROS-MPH mätt utifrån både primär effektanalys (förändring från baslinjen vid vecka 6 på skalan ADHD-RS Total score [totalpoäng]) och huvudsaklig sekundär effektanalys (på CGI-I-skalan vid det sista studiebesöket) (se tabell 2).

Tabell 2: Förändring från behandlingsstart för ADHD-RS-IV totalpoäng och endpoint på CGI-I (komplett analysset)

SPD489-405	Primärt vid vecka 8 ADHD-RS-IV	Placebo	SPD489	OROS-MPH
Totalpoäng vid behandlingsstart	N Medel (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
Förändring från behandlingsstart vid vecka 8	N LS medel (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
Skillnad för lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH	LS medel (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstorlek [b] p-värde	Ej relevant	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	Ej relevant

	Skillnad för aktiv jämfört med placebo	LS medel (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstorlek [b] p-värde	Ej 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
Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I					
	Analyserade försökspersoner (n)		89	178	184
	Förbättring (%) [c] Ingen förbättring (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e] Aktiv behandling jämfört med placebo [e]		Ej relevant Ej relevant	0,6165 < 0,0001	Ej relevant < 0,0001
SPD489-406	Primärt vid vecka 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totalpoäng vid behandlingsstart	N Medel (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Förändring från behandlingsstart vid vecka 6	N LS medel (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Skillnad för lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH	LS medel (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstorlek [b] p-värde	Ej relevant	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	Ej relevant
	Skillnad för aktiv jämfört med placebo	LS medel (SE) [a] (95 % KI) [a] Effektstorlek [b] p-värde	Ej 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
Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I					
	Analyserade försökspersoner (n)		106	210	216
	Förbättring (%) [c] Ingen förbättring (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e] Aktiv behandling jämfört med placebo [e]		Ej relevant Ej relevant	0,0188 < 0,0001	Ej relevant 0,0002

[a] Från en modell med blandade effekter för upprepade åtgärder (MMRM) som omfattar behandlingsgrupp, nominellt besök, interaktion för behandlingsgrupp med besöket som faktorer, totalpoäng för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart som en kovariat och en justering för interaktionen för totalpoängen för ADHD-RS-IV vid behandlingsstart med besöket. Modellen baseras på en REML-bedömningsmetod och använder en ostrukturerad kovarianstyp.

[b] Effektstorleken är skillnaden i LS medel delat med den uppskattade standardavvikelsen från den ostrukturerade kovariansmatrisen.

[c] Kategorin "Förbättring" omfattar svaren på "Mycket stor förbättring" och "Stor förbättring".

[d] Kategorin "Ingen förbättring" omfattar svaren på "Minimal förbättring", "Ingen förbättring", "Minimal försämring", "Stor försämring" och "Mycket stor försämring".

[e] Från ett CMH-test stratifierat med CGI-S vid starten av studien.

Obs: N = antalet försökspersoner i varje behandlingsgrupp, n = antal försökspersoner som analyserats.

Trehundrafjorton (314) patienter rekryterades i en öppen säkerhetsstudie under 2 år som genomfördes med barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med ADHD. Etthundranittioen (191) av dessa patienter fullföljde

studien.

Bibehållen effekt har även påvisats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes med barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år (n = 157) som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV. Patienterna fick optimerad behandling med lisdexamfetamindimesylat i en öppen förlängningsstudie (minst 26 veckor) innan de påbörjade den sex veckor långa randomiserade utsättningsperioden. Lämpliga patienter randomiserades till att fortsätta med optimerad dos av lisdexamfetamindimesylat eller att byta till placebo. Patienterna observerades med avseende på symtomrecidiv (behandlingssvikt) under den sex veckor långa dubbelblinda fasen.

Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) om ≥ 50 % av ADHD-RS Total Score (totalpoäng) och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen påbörjades. Behandlingssvikt var signifikant lägre ($p < 0,001$) för försökspersonerna med lisdexamfetamindimesylat (15,8 %) jämfört med placebo (67,5 %). För majoriteten av patienterna (70,3 %) med behandlingssvikt oavsett behandling blev ADHD-symtomen förvärrade vid eller före besöket i vecka 2 efter randomisering.

En studie av säkerhet och effekt med fast dos utfördes på förskolebarn i åldern 4 till 5 år med ADHD. Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 5:5:5:6 till lisdexamfetamindimesylat (i doserna 5, 10, 20, 30 mg) eller placebo (se även avsnitt 5.2). Den dubbelblinda utvärderingsperioden var 6 veckor lång. I denna studie var de vanligaste rapporterade behandlingsrelaterade händelserna för försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat, minskad aptit (13,7 % av försökspersonerna), irritabilitet (9,6 % av försökspersonerna) och affektlabilitet samt hosta (vardera 4,8 % av försökspersonerna). I en 52-veckors öppen studie var den vanligaste behandlingsrelaterade händelsen minskad aptit (15,9 %) (se avsnitt 4.8).

Vuxen population

Effekten av lisdexamfetamindimesylat i behandlingen av vuxna som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV-TR har påvisats i fyra kontrollerade prövningar i vilka 846 patienter rekryterades.

Vuxenstudie 1 var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad parallellgruppsstudie som genomfördes på vuxna (n=420). I denna 4-veckorsstudie randomiserades patienterna till behandlingsgrupper med fast dosering och fick slutliga doser på 30, 50 eller 70 mg av lisdexamfetamindimesylat eller placebo. Alla försökspersoner som fick lisdexamfetamindimesylat initierades med 30 mg den första behandlingsveckan. Försökspersoner som tilldelades dosgrupperna med 50 och 70 mg titrerades med 20 mg per vecka tills de uppnådde sin tilldelade dos. Signifikanta förbättringar av symtomen på ADHD, baserat på prövarens skattningar på skattningsskalan ADHD-RS för vuxna, totalpoäng (ADHD Rating Scale with adult prompts total score), observerades vid studiens slut för alla doser av lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo (se tabell 1). Behandling med lisdexamfetamindimesylat minskade signifikant graden av funktionsnedsättning mätt med förbättring på skattningsskalan CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) jämfört med placebo.

Tabell 3: Förändring i vuxenanpassad ADHD-RS från behandlingsstart till totalpoäng vid endpoint¹ (komplett analysset)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Totalpoäng vid behandlingsstart	n Medelvärde (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Förändring från behandlingsstart till endpoint	n LS-medelvärde (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -17,4 (1,05)	120 -18,6 (1,03)
Placebojusterad skillnad	LS-medelvärde (95 % KI) p-värde	Ej 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 Endpoint är sista behandlingsveckan efter randomisering för vilken en giltig totalpoäng för ADHD-RS-IV erhålls.

Observera: Dunnetts test användes för konstruktion av konfidensintervall och p-värden; p-värdena är justerade p-värden och ska jämföras med ett kritiskt alfa-värde på 0,05.

LS = minsta kvadrat; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

Vuxenstudie 2 var en dubbelblind, placebokontrollerad 10-veckorsstudie som genomfördes för att utvärdera förändring av exekutiv funktion, viktiga livskvalitetsresultat och ADHD-symtom hos vuxna med ADHD och kliniskt signifikant försämring av exekutiv funktion. Studien rekryterade vuxna i åldern 18 till 55 år ($n = 161$) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD och som bedömdes med en totalpoäng på ≥ 65 med BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite)-T-poäng enligt försökspersonsrapport och ≥ 28 poäng enligt ADHD-RS för vuxna vid studiestart. Vid vecka 10 var den genomsnittliga försökspersonsrapporterade BRIEF-A GEC-T-poängen 68,3 för placebogruppen och 57,2 för SPD489-gruppen (lisdexamfetamin), vilket representerade förändringar i LS-medelvärde från utgångsvärdet på $-11,1$ respektive $-22,3$. Effektstorleken var 0,74 till fördel för SPD489-gruppen. Skillnaden i förändring av LS-medelvärde från utgångsvärdet till vecka 10 ($-11,2$) var signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo ($p < 0,0001$). Sekundära effektmått med AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS för vuxna, CGI-I och ADHD Index-T-poäng med CAARS-O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alla signifikant bättre i gruppen som fick lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo.

Vuxenstudie 3 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med cross over design. Denna studie av lisdexamfetamindimesylat utformades för att simulera en arbetsplatsmiljö och rekryterade 142 vuxna. Efter en 4 veckor lång öppen, dosoptimeringsfas med lisdexamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag på morgonen) randomiserades försökspersonerna till en av två behandlingssekvenser: 1) lisdexamfetamindimesylat (optimeringsdos) följt av placebo, vardera i en vecka, eller 2) placebo följt av lisdexamfetamindimesylat, vardera i en vecka. Effektvärderingar skedde i slutet av varje vecka med PERMP (Permanent Product Measure of Performance). PERMP är ett färdighetsjusterat matematiktest som mäter uppmärksamhet vid ADHD. Behandling med lisdexamfetamindimesylat jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring i uppmärksamhet vid alla tidpunkter efter dosering mätt som genomsnittliga totalpoäng med PERMP under loppet av en utvärderingsdag, liksom vid varje tidpunkt som mättes. Utvärderingarna med PERMP gjordes före dosering ($-0,5$ timmar) och 2, 4, 8, 10, 12 och 14 timmar efter dosering.

Vuxenstudie 4 undersökte upprätthållande av effekt. Denna studie var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes på vuxna i åldern 18 till 55 år ($n = 123$) som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för ADHD. Vid inträdet i studien måste försökspersonerna ha fått dokumenterad behandling med lisdexamfetamindimesylat i minst 6 månader och måste visa behandlingssvar definierat som CGI-S ≤ 3 och totalpoäng på < 22 med ADHD-RS för vuxna. Totalpoäng med ADHD-RS för vuxna är ett mått på kärnsymtomen vid ADHD. Försökspersoner som upprätthöll behandlingssvar vid vecka 3 i den öppna behandlingsfasen ($n = 116$) var kvalificerade till att börja i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen och fick sin inträdesdos av lisdexamfetamindimesylat ($n = 56$) eller placebo ($n = 60$). Upprätthållande av effekt hos försökspersoner som behandlades med lisdexamfetamindimesylat visades genom signifikant lägre andel behandlingssvikt ($< 9\%$) jämfört med försökspersoner som fick placebo (75 %) i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen. Behandlingssvikt definierades som en ökning (försämring) med $\geq 50\%$ av ADHD-RS för vuxna, totalpoäng och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med poängen när den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen påbörjades.

Studier av risk för skadligt substansbruk

I en humanstudie av risk för skadligt substansbruk, där perorala doser som motsvarade 100 mg lisdexamfetamindimesylat och 40 mg dexamfetaminsulfat med omedelbar frisättning gavs till individer med läkemedelsmissbruk i anamnesen, gav lisdexamfetamindimesylat 100 mg subjektiva svar på en skala med "att tycka om läkemedlet" ("Drug Liking Effects") (primärt effektmått) som var signifikant lägre än för dexamfetamin 40 mg med omedelbar frisättning. Oral administrering av 150 mg lisdexamfetamindimesylat gav dock en ökning av de positiva subjektiva svaren på denna skala som var jämförbar med de positiva subjektiva svaren som gavs med 40 mg peroralt dexamfetamin med omedelbar frisättning och 200 mg

dietylpropion.

Intravenös administrering av 50 mg lisdexamfetamindimesylat till individer med skadligt substansbruk i anamnesen gav positiva subjektiva svar på skalor som mätte "att tycka om läkemedlet" ("Drug Liking"), "eufori", "amfetamineffekter" och "benzedrineffekter" som var större än med placebo men mindre än de som gavs med en motsvarande dos (20 mg) av intravenöst dexamfetamin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas lisdexamfetamindimesylat snabbt från magtarmkanalen hos friska vuxna och barn (6 till 12 år) med ADHD, vilket antas medieras av den höga kapaciteten hos PEPT1-transportörer.

Födointag påverkar inte AUC och C_{max} för dexamfetamin hos friska vuxna efter administrering av peroral engångsdos med 70 mg lisdexamfetamindimesylat, men T_{max} förlängs med cirka 1 timme (från 3,8 timmar i fastande tillstånd till 4,7 timmar efter måltid med högt fettinnehåll). Efter åtta timmars fasta var AUC-värdet för dexamfetamin efter peroral administrering av lisdexamfetamindimesylat som lösning och som intakt kapsel likvärdigt.

Distribution

Hos 18 barn (6 till 12 år) med ADHD var T_{max} för dexamfetamin cirka 3,5 timmar efter oral engångsdos av lisdexamfetamindimesylat i styrkan 30 mg, 50 mg eller 70 mg administrerat efter åtta timmars fasta (över natten). T_{max} för lisdexamfetamindimesylat var cirka 1 timme. Dexamfetamin uppvisar linjär farmakokinetik efter administrering av oral engångsdos av lisdexamfetamindimesylat i dosintervallet 30 mg till 70 mg hos barn i åldern 6 till 12 år.

Vikt-/dosjusterat AUC och C_{max} för dexamfetamin var 22 % respektive 12 % lägre hos vuxna kvinnor än hos män dag sju efter dosering med 70 mg lisdexamfetamin per dag i sju dagar. Vikt-/dosjusterade AUC- och C_{max} -värden låg på samma nivå hos flickor och pojkar efter engångsdoser om 30-70 mg.

Det sker ingen ackumulering av varken dexamfetamin vid steady state hos friska vuxna eller av lisdexamfetamindimesylat efter dosering en gång dagligen i sju på varandra följande dagar.

Metabolism

Lisdexamfetamindimesylat omvandlas till dexamfetamin och L-lysin, vilket sker genom metabolism i blodet, huvudsakligen genom den hydrolytiska aktiviteten hos röda blodkroppar. Röda blodkroppar har hög kapacitet för metabolism av lisdexamfetamin då *in vitro*-data visat att påtaglig hydrolys sker även vid låga nivåer av erytrocytvolymfraction. Lisdexamfetamin metaboliseras inte av cytokrom P450-enzym.

Amfetamin oxideras på position 4 i bensenringen för att bilda 4-hydroxyamfetamin eller på alfa- eller beta-kol i sidokedjan för att bilda alfa-hydroxyamfetamin eller norefedrin. Norefedrin och 4-hydroxyamfetamin är båda aktiva substanser som var och en oxideras för att bilda 4-hydroxynorefedrin. Alfa-hydroxyamfetamin genomgår deaminering för att bilda fenylaceton, som slutligen bildar bensoesyra och dess glukuronid och glycykonjugatet hippursyra. Även om de enzymer som är involverade i metabolismen av amfetamin inte är fullständigt fastställda, vet man att CYP2D6 är involverat i bildningen av 4-hydroxyamfetamin.

Eliminering

Efter peroral administrering av en dos om 70 mg radioaktivt märkt lisdexamfetamindimesylat till sex friska försökspersoner återfanns cirka 96 % av den radioaktiva perorala dosen i urinen och enbart 0,3 % återfanns i feces under en period av 120 timmar. Av den radioaktivitet som återfanns i urinen kunde 42 % av dosen hänföras till amfetamin, 25 % till hippursyra och 2 % till intakt lisdexamfetamin. Plasmakoncentrationer av icke omvandlat lisdexamfetamin är övergående låga och blir vanligtvis icke kvantifierbara åtta timmar efter administrering. Elimineringshalveringstiden i plasma för lisdexamfetamin var i genomsnitt mindre än en timme i studier av lisdexamfetamindimesylat hos frivilliga försökspersoner. Halveringstiden för dexamfetamin är 11 timmar.

Särskilda populationer

Motsvarande farmakokinetik för dexamfetamin, som utvärderats som clearance, finns hos barn (6 till 12 år) och ungdomar (13 till 17 år) med ADHD samt hos friska vuxna försökspersoner efter justering för kroppsvikt.

Den systemiska exponeringen för dexamfetamin är likartad för män och kvinnor som får samma dos i mg/kg.

Inga formella farmakokinetiska studier avseende ras har utförts. Det finns inga belägg för påverkan av etniskt ursprung på farmakokinetiken för dexamfetamin.

I en farmakokinetisk studie med 40 försökspersoner (åtta försökspersoner vardera i fem grupper där njurfunktionen undersöktes: normal, lindrigt nedsatt, måttligt nedsatt, kraftigt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet) minskade clearance av dexamfetamin från 0,7 l/h/kg hos försökspersoner med normal njurfunktion till 0,4 l/h/kg hos försökspersoner med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m² eller CrCl < 30 ml/min).

Genomsnittlig exponering av dexamfetamin vid steady state var cirka 44 % högre hos pediatrika patienter i åldern 4 till 5 år jämfört med den pediatrika patientpopulationen i åldern 6 till 11 år som fick samma dos (30 mg/dag), baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

I en studie med 47 försökspersoner i åldern 55 år eller äldre var clearance av dexamfetamin cirka 0,7 l/h/kg för försökspersoner 55 till 74 år och 0,55 l/h/kg för försökspersoner ≥ 75 år. Detta värde är något lägre jämfört med yngre vuxna (cirka 1 l/h/kg för försökspersoner i åldern 18 till 45 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier på benägenhet för skadligt substansbruk indikerar att lisdexamfetamindimesylat kan ge subjektiva effekter hos råttor och apa som liknar dem med det centralstimulerande medlet dexamfetamin, men som har fördröjd och kortvarig effekt medan belöningseffekterna, enligt vad som fastställts i självadministreringsstudier, är lägre än dem med metylfenidat eller kokain.

I toxikologiska studier med upprepad dosering var de viktigaste fynden beteendeförändringar, såsom ökad aktivitet typisk för administrering av stimulantia med en associerad minskning av viktutveckling, tillväxt och födointag, som anses vara ett resultat av ett förstärkt farmakologiskt svar.

Lisdexamfetamindimesylat var inte genotoxiskt *in vitro* i Ames test och muslymfomtest eller *in vivo* i mikrokärntest med benmärg från mus. Karcinogenicitetsstudier med lisdexamfetamindimesylat har inte utförts. Inga tecken på karcinogenicitet noterades i studier där *d*- och *l*-amfetamin (enantiomerkvot 1:1) gavs under två år i fodret till möss och råttor i doser upp till 30 mg/kg/dag till möss av hankön, 19 mg/kg/dag till möss av honkön och 5 mg/kg/dag till råttor av han- och honkön.

Lisdexamfetamindimesylat hade ingen påverkan på fosterutveckling eller överlevnad när det gavs oralt till dräktiga råttor i doser upp till 40 mg/kg/dag och till kaniner i doser upp till 120 mg/kg/dag.

Akut administrering av höga doser amfetamin (*d*- eller *d,l*-) har visats orsaka långvariga neurotoxiska effekter hos gnagare, däribland irreversibel nervfiberskada. I definitiva juvenila toxicitetsstudier med lisdexamfetamindimesylat på råttor och hund sågs emellertid inga negativa förändringar i centrala nervsystemet. Dessa fynds betydelse för människa är okänd.

Amfetamin (*d*- till *l*-enantiomerkvot 3:1) hade inga biverkningar på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos råttor i doser upp till 20 mg/kg/dag.

Ett antal studier på gnagare tyder på att prenatal eller tidig postnatal exponering för amfetamin (*d*- eller *d,l*-) i doser jämförbara med dem som används kliniskt kan leda till långsiktiga neurokemiska och

beteendemässiga förändringar. Rapporterade beteendeeffekter innefattar nedsatt inlärnings- och minnesförmåga, förändringar av rörelseförmågan och förändringar i sexuell funktion. Liknande studier har inte utförts med lisdexamfetamindimesylat. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor ingick emellertid en bedömning av fertilitet efter avslutad behandling med lisdexamfetamindimesylat i vilken inga biverkningar på fertiliteten observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Svart bläck

Shellack

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Färgämnen i kapselhöljet

20 mg: gul järnoxid (E172)

30 mg: gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

40 mg: gul järnoxid (E172), brilliantblått (E133)

50 mg: indigokarmin (E132)

60 mg: indigokarmin (E132)

70 mg: gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 10, 30, 90 eller 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 62861
30 mg: 62862
40 mg: 62863
50 mg: 62864
60 mg: 62865
70 mg: 62866

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-01-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-06