

## PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Elvanse 20 mg kapslar, hårda.  
Elvanse 30 mg kapslar, hårda.  
Elvanse 40 mg kapslar, hårda.  
Elvanse 50 mg kapslar, hårda.  
Elvanse 60 mg kapslar, hårda.  
Elvanse 70 mg kapslar, hårda.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

Elvanse 20 mg kapsel: ogenomskinlig med elfenbensvit underdel och elfenbensvit överdel, märkt med "S489" och "20 mg" i svart bläck.

Elvanse 30 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och rosa överdel, märkt med "S489" och "30 mg" i svart bläck.

Elvanse 40 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och blå/grön överdel, märkt med "S489" och "40 mg" i svart bläck.

Elvanse 50 mg kapsel: ogenomskinlig med vit underdel och blå överdel, märkt med "S489" och "50 mg" i svart bläck.

Elvanse 60 mg kapsel: ogenomskinlig med turkosblå underdel och turkosblå överdel, märkt med "S489" och "60 mg" i svart bläck.

Elvanse 70 mg kapsel: ogenomskinlig med blå underdel och rosa överdel, märkt med "S489" och "70 mg" i svart bläck.

Längd: ca 16 mm, bredd: ca 6 mm.

## **4. Kliniska UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Elvanse 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.

Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar. Diagnos ska ställas enligt kriterierna i DSM eller riktlinjerna i ICD och ska grundas på fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Diagnos kan inte ställas enbart på närvaro av ett eller flera symtom.

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. Ett omfattande behandlingsprogram karaktäriseras av psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder såväl som farmakoterapi och har som målsättning att stabilisera barn med ett beteendesyndrom karaktäriserat av symtom som kan inkludera kronisk anamnes av kort uppmärksamhetsperiod, distraherbarhet, emotionell labilitet, impulsivitet, måttlig till svår hyperaktivitet, mindre uttalade neurologiska tecken och onormalt EEG. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Behandling med Elvanse är inte indicerat för alla barn med ADHD och beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet av barnets symtom i förhållande till barnets ålder och risk för missbruk, felanvändning eller avvikande användning.

Tillgång till lämplig undervisningsform är väsentlig, och psykosocial intervention är i allmänhet nödvändigt. Användning av Elvanse ska alltid ske på detta sätt enligt godkänd indikation.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska påbörjas under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.

#### Dosering

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

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. Elvanse 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.

### Administreringsätt

Elvanse 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.

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

### Undersökningar före behandling

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

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

### Kontinuerlig uppföljning

Tillväxt, psykiatrisk och kardiovaskulär status bör regelbundet kontrolleras (se även avsnitt 4.4).

- Blodtryck och puls ska journalföras i ett percentildiagram vid varje dosjustering och minst var sjätte månad.
- Längd, vikt och aptit ska journalföras minst var sjätte månad med hjälp av ett tillväxtdiagram.
- Utveckling av nya eller försämring av redan existerande psykiska störningar ska kontrolleras vid varje dosjustering och därefter minst var sjätte månad samt vid varje besök.

Patienterna ska följas upp avseende risk för avsteg från dos, felanvändning och missbruk av Elvanse.

### Långtidsbehandling

Farmakologisk behandling av ADHD kan behövas under längre perioder. Läkare som väljer att använda Elvanse 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 skollov.

### Vuxna

Hos ungdomar vars symtom kvarstår i vuxen ålder och som har haft klar nytta av behandlingen kan det vara lämpligt att fortsätta behandlingen i vuxen ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## Barn under 6 år

Elvanse ska inte användas till barn under 6 år. Säkerhet och effekt i denna åldersgrupp har inte fastställts.

## Äldre patienter

Clearance av dexamfetamin är nedsatt hos äldre patienter varför dosjustering kan behövas (se avsnitt 5.2).

## Patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av minskad clearance hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> 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.

## Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet 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.

Hypertyroidism eller tyreotoxikos.

Agitationstillstånd.

Symtomatisk kardiovaskulär sjukdom.

Avancerad arterioskleros.

Måttlig till svår hypertoni.

Glaukom.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Missbruk och beroende

Vid behandling med stimulantia inklusive Elvanse föreligger risk för missbruk, felanvändning, beroende eller avvikande dosering, vilket ska beaktas vid förskrivning av detta läkemedel. Stimulantia ska förskrivas med försiktighet till patienter med läkemedelsmissbruk eller beroende i anamnesen.

Toleransutveckling, starkt psykiskt beroende och svår social funktionsnedsättning har förekommit vid missbruk av stimulantia. Det finns rapporter om patienter som har använt flera gånger högre doser av amfetamin än de rekommenderade; abrupt utsättande efter längre tids behandling med höga doser leder till extrem trötthet och depression. Förändringar kan även ses på sömn-EEG. Tecken på kronisk intoxication med amfetaminer kan omfatta allvarliga dermatoser, uttalad insomni, irritabilitet, hyperaktivitet och personlighetsförändringar. Det allvarligaste tecknet på kronisk intoxication är psykos, som ofta inte går att skilja kliniskt från schizofreni.

#### 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 ett 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 hjärtrytmstörningar, 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 ökning 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 iaktas 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.

Användning av Elvanse är kontraindicerad till patienter med symtomatisk kardiovaskulär sjukdom och även till patienter med måttlig till svår hypertoni (se avsnitt 4.3).

#### *Kardiomyopati*

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

#### *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 synkopé 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 iaktas 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 ett 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 Elvanse. 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 tillväxthämning (längd och vikt)

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 Elvanse,  $+0,87$  (1,102) kg för placebo och  $-1,36$  (1,552) kg för metylfenidathydroklorid.

### 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 nytillkomna eller förvärrade kramper ska läkemedlet sättas ut.

### Synstörning

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

### Förskrivning och utlämning

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

### Användning tillsammans med andra sympatomimetiska läkemedel

Elvanse bör användas med försiktighet hos patienter som använder andra sympatomimetiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

### Användning hos vuxna

Säkerhet och effekt för fortsatt rutinmässig behandling efter 18 års ålder har inte fastställts. Om behandlingsutsättning inte har varit framgångsrik hos en ungdom som nått 18 års ålder kan fortsatt behandling i vuxen ålder vara nödvändig. Behovet av ytterligare behandling av dessa vuxna ska ses över regelbundet och avgöras årligen.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Enzymhämmning *in vitro*

*In vitro*-försök med humana mikrosomer tyder på svag hämning av CYP2D6 av amfetamin och svag hämning av CYP1A2, 2D6 och 3A4 av en eller flera metaboliter. Även om den kliniska signifikansen av denna interaktion sannolikt är minimal, bör försiktighet iakttas när läkemedel som metaboliseras på detta sätt administreras.

### Medel vars nivåer i blodet kan påverkas av Elvanse

Guanfacin i depotberedning: I en läkemedelsinteraktionsstudie gav administrering av guanfacin i depotberedning i kombination med Elvanse upphov till en ökning av den maximala plasmakoncentrationen 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 Elvanse.

Venlafaxin i depotberedning: Administrering av depotberedning av venlafaxin 225 mg, ett CYP2D6-substrat, i kombination med 70 mg Elvanse 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 Elvanse.

### Medel och tillstånd som förändrar urinens pH-värde och påverkar urinutsöndringen och halveringstiden för amfetamin

Ascorbinsyra och andra medel 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 medel 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 läkemedel

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

### Medel vars effekt kan reduceras av amfetaminer

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

### Medel vars effekt kan potentieras av amfetaminer

Amfetaminer potentierar den analgetiska effekten av narkotiska analgetika.

### Medel 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 och 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

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av användningen av Elvanse hos gravida kvinnor. Dexamfetamin, den aktiva metaboliten av lisdexamfetamin, passerar placenta.

Lisdexamfetamindimesylat hade 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 Elvanse med kvinnor som har börjat menstruera. Elvanse bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

### Amning

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

### Fertilitet

Amfetamin har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten i en studie på råttor (se avsnitt 5.3). Effekt av Elvanse på fertiliteten hos människa har inte undersökts.



## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Elvanse kan orsaka yrsel, dåsighet och synstörningar inklusive ackommodationssvårigheter, dubbelseende 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 Elvanse 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 viktnedgång.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabellen nedan visas samtliga biverkningar baserat på kliniska prövningar 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
<b>Immunsystemet</b>	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Överkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>	Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Psykiska störningar</b>	*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
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	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
<b>Ögon</b>	Dimsyn	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Mydriasis	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>	Takykardi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Palpitation	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kardiomyopati	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Blodkärl</b>	Raynauds fenomen	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Dyspné	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	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
<b>Lever och gallvägar</b>	*Eosinofil hepatit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	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
<b>Reproduktions- organ och bröstkörtel</b>	Erektill dysfunktion	Ej relevant	Mindre vanliga	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Sprallighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Feber	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<b>Undersökningar</b>	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 Elvanse 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 Elvanse, 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse, 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 Elvanse 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 Elvanse under två år tyder på att kontinuerlig behandling (dvs. behandling i sju dagar per vecka under de två åren) minskar tillväxthastigheten mätt i kroppsvikt. De genomsnittliga viktpercentilerna och standardavvikelsena (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.

#### *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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **4.9 Överdoser**

Vid behandling av överdosering ska den fördröjda frisättningen av dexamfetamin med Elvanse beaktas.

Symtom på akut överdosering med amfetaminer inkluderar rastlöshet, tremor, hyperreflexi, snabbare andhämtning, förvirring, våldsamhet, 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.

Behandling av akut intoxikation med amfetamin är i hög grad symtomatisk och inkluderar magsköljning, tillförsel av aktivt kol och ett laxerande medel samt sedering. Surgörning av urinen medför ökad utsöndring av amfetamin men anses öka risken för akut njursvikt vid förekomst av myoglobiniuri. Om överdoseringen med amfetamin kompliceras av akut svår hypertoni har administrering av fentolamin intravenöst föreslagits. När tillräcklig sedering har uppnåtts orsakar detta dock oftast en gradvis sänkning av blodtrycket.

Lisdexamfetamin och dexamfetamin är inte dialyserbara.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06 BA12.

#### Verkningsmekanism

Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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 Elvanse 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 svarkriterierna (en minskning om  $\geq 30$  % 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 Elvanse jämfört med placebo. Endpoint i denna studie definieras i tabell 1. Resultatet var även signifikant högre för Elvanse jämfört med placebo när de enskilda komponenterna i svarkriterierna 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 Elvanse ger markant förbättrade funktionella resultat. Närmare bestämt uppvisade 75,0 % av försökspersonerna med Elvanse 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 Elvanse, 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 Elvanse jämfört med placebo (Elvanse: 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 endpoint<sup>1</sup> (komplett analysset)**

	Lisdexamfetamindimesylat	Placebo	Metylfenidathydroklorid
<b>Förändring av ADHD-RS-IV, total poäng</b>			
Least square mean	-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
<b>Behandlingssvar för ADHD-RS-IV</b>			
Patienter med behandlingssvar <sup>2</sup>	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
<b>Behandlingssvar för CGI-I</b>			
Patienter som visade förbättring <sup>3</sup>	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
<b>Förändring av CHIP-CE: PRF Achievement Domain (området prestation)</b>			
Least square mean	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

<sup>1</sup> Endpoint = det sista besöket under pågående behandling efter baslinjebesöket under perioden med dosoptimering eller underhållsdos (besök 1–7) med ett giltigt värde

<sup>2</sup> Behandlingssvar definieras som procentuell minskning från baslinjen på ADHD-RS-IV Total Score  $\geq 30$  %

<sup>3</sup> Förbättring ("väldigt 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 Elvanse (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 Elvanse 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 Elvanse-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 Elvanse 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 undershållsdos. 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 dositeringsperiod på 4 veckor och en period med undershållsdos 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)**

<b>SPD489-405</b>	<b>Primärt vid vecka 8 ADHD-RS-IV</b>		<b>Placebo</b>	<b>SPD489</b>	<b>OROS-MPH</b>
Totalpoäng vid behandlingsstart	N		89	179	184
	Medel (SE)		38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)
Förändring från behandlingsstart vid vecka 8	N		67	139	152
	LS medel (SE) [a]		-13,4 (1,19)	-25,6 (0,82)	-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
<b>Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I</b>					
Analyserade försökspersoner (n)			89	178	184
Förbättring (%) [c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Ingen förbättring (%) [d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e]			Ej relevant	0,6165	Ej relevant
Aktiv behandling jämfört med placebo [e]			Ej relevant	<0,0001	<0,0001
<b>SPD489-406</b>	<b>Primärt vid vecka 6 ADHD-RS-IV</b>		<b>Placebo</b>	<b>SPD489</b>	<b>OROS-MPH</b>
Totalpoäng vid behandlingsstart	N		106	210	216
	Medel (SE)		36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
Förändring från behandlingsstart vid vecka 6	N		93	175	181
	LS medel (SE) [a]		-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-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
<b>Huvudsaklig sekundär endpoint CGI-I</b>					
Analyserade försökspersoner (n)			106	210	216
Förbättring (%) [c]			53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Ingen förbättring (%) [d]			53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexamfetamin jämfört med OROS-MPH [e]			Ej relevant	0,0188	Ej relevant
Aktiv behandling jämfört med placebo [e]			Ej relevant	<0,0001	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 kovariansstyp.

[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 behandlingsstart.

Obs: N = antalet försökspersoner i varje behandlingsgrupp, n = antalet analyserade försökspersoner.

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

#### *Vuxen population*

Effekten av Elvanse i behandlingen av ADHD fastställdes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, parallelgruppsstudie som utfördes med 420 vuxna patienter i åldern 18 till 55 år som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV. Signifikant förbättring av symtomen på ADHD, baserat på prövarens skattningar på skalan ADHD-RS with adult prompts Total Score (med signaler från vuxna, totalpoäng), observerades för alla Elvanse-doser jämfört med placebo. Behandling med Elvanse minskade signifikant graden av funktionsnedsättning mätt efter förbättring på skattningsskalan CGI-I jämfört med placebo.

Bibehållen effekt har dessutom påvisats i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie som genomfördes med vuxna (n=123) som uppfyllde kriterierna för ADHD enligt DSM-IV och som, vid starten av studien, hade behandlats med Elvanse under minst sex månader. En signifikant lägre andel patienter som behandlades med Elvanse uppfyllde kriterierna för recidiv (8,9 %) jämfört med patienter som fick placebo (75,0 %) i den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen. Recidiv definierades som en ökning med  $\geq 50\%$  från randomisering på ADHD-RS-IV Total Score (totalpoäng) och en ökning med  $\geq 2$  poäng på CGI-S-skalan i förhållande till poäng på CGI-skalan vid randomisering.

#### *Studier av risk för missbruk*

I en humanstudie av risk för missbruk, 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 drogmissbruk 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 av Elvanse 70 mg kapsel, 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  $C_{max}$  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 glycinkonjugatet 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 Elvanse.

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 m<sup>2</sup> eller CrCl < 30 ml/min).

I en studie med 47 försökspersoner i åldern 55 år eller äldre var clearance av amfetamin 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**

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.

Inga biverkningar på utvecklingen av nervsystemet eller reproduktiv funktion observerades efter upprepad dosering av lisdexamfetamindimesylat till unga råttor och hundar.

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

Ett antal studier på gnagare tyder på att prenatal eller tidig postnatal exponering för amfetamin (*d*- eller *l*-) vid doser jämförbara med dem som används kliniskt kan leda till långsiktiga neurokemiska och beteendemässiga förändringar. Rapporterade beteendeffekter innefattar nedsatt inlärnings- och minnesförmåga, förändringar av rörelseförmågan och förändringar i sexuell funktion. Liknande studier har inte utförts med Elvanse.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje

Gelatin  
Svart bläck (shellack och svart järnoxid E172).

*Färgämnen i kapselhöljet:*

20 mg: titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172)  
30 mg: titandioxid (E171) och erytrosin (E127)  
40 mg: titandioxid (E171), brilliantblått FCF (E133), svart järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)  
50 mg: titandioxid (E171) och brilliantblått FCF (E133)  
60 mg: titandioxid (E171) och brilliantblått FCF (E133)  
70 mg: titandioxid (E171), brilliantblått FCF (E133) och erytrosin (E127)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) och barnskyddande polypropenlock med inre folieförslutning.

Förpackningsstorlekar: 28 eller 30.

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**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 51596

30 mg: 47382

40 mg: 51597

50 mg: 47383

60 mg: 51598

70 mg: 47384

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2013-07-22

Datum för förnyat godkännande 30 mg: 2017-02-23

Datum för förnyat godkännande 50 mg: 2017-02-23

Datum för förnyat godkännande 70 mg: 2017-02-23

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-10-05