

21. maj 2026

PRODUKTRESUMÉ

for

Elvanse, hårde kapsler

0. D.SP.NR.

28168

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elvanse

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

20 mg kapsler: Hver kapsel indeholder 20 mg lisdexamfetamindimesilat, svarende til 5,9 mg dexamfetamin.

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

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

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.

Elvanse 20 mg kapsel: Elfenbensfarvet, uigennemsigtig underdel og elfenbensfarvet, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "20 mg" i sort blæk.

Elvanse 30 mg kapsel: Hvid, uigennemsigtig underdel og lyserød, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "30 mg" i sort blæk.
Elvanse 40 mg kapsel: Hvid, uigennemsigtig underdel og blågrøn, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "40 mg" i sort blæk.
Elvanse 50 mg kapsel: Hvid, uigennemsigtig underdel og blå, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "50 mg" i sort blæk.
Elvanse 60 mg kapsel: Cyanblå, uigennemsigtig underdel og cyanblå, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "60 mg" i sort blæk.
Elvanse 70 mg kapsel: Blå, uigennemsigtig underdel og lyserød, uigennemsigtig overdel, præget med "S489" og "70 mg" i sort blæk.

Hver kapsel måler ca. 16 mm i længden og 6 mm i bredden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Elvanse er desuden indiceret som en del af et omfattende behandlingsprogram for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) til voksne med præeksisterende symptomer på ADHD i barndommen.

Behandlingen skal foretages under overvågning af en specialist i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge (for pædiatriske patienter) eller en specialist i adfærdssygdomme (for voksne patienter). Diagnosen bør baseres på en komplet anamnese og evaluering af patienten i henhold til gældende DSM-kriterier eller ICD-retningslinjer. Diagnosen kan ikke stilles udelukkende på tilstedeværelsen af et eller flere symptomer.

Hos voksne er tilstedeværelsen af allerede eksisterende symptomer på ADHD i barndommen påkrævet og bør bekræftes retrospektivt (i henhold til patientens journal eller, hvis den ikke er tilgængelig, gennem passende og strukturerede værktøjer eller interviews). Baseret på klinisk vurdering bør patienter have ADHD af mindst moderat sværhedsgrad, som angivet ved mindst moderat funktionsnedsættelse i to eller flere situationer (f.eks. social, akademisk og/eller erhvervsmæssig funktion), som påvirker flere aspekter af en persons liv.

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

Elvanse er ikke indiceret til alle patienter med ADHD, og beslutningen om at bruge lægemidlet skal tage hensyn til patientens profil, herunder en grundig vurdering af sværhedsgraden og kroniciteten af patientens symptomer, potentialet for misbrug, forkert brug eller anvendelse til andre formål og klinisk respons på tidligere farmakoterapier til behandling af ADHD.

Et omfattende behandlingsprogram inkluderer typisk psykologiske, pædagogiske, adfærdsterapeutiske, erhvervsmæssige og sociale tiltag samt farmakoterapi med det formål

at stabilisere en patient med et adfærdsmæssigt syndrom kendetegnet ved symptomer, som kan omfatte kronisk anamnese med kort opmærksomhed, distraherbarhed, følelsesmæssig labilitet, impulsivitet, moderat til svær hyperaktivitet, mindre neurologiske tegn og unormalt EEG. Indlæring kan eller kan ikke være svækket (for pædiatriske patienter).

Relevant pædagogisk støtte er essentiel (for pædiatriske patienter), og psykosocial intervention er sædvanligvis nødvendig. Brugen af Elvanse bør altid anvendes på denne måde i henhold til den godkendte indikation.

4.2 Dosering og administration

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

Evaluerings før behandling

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

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

Fortløbende overvågning

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

- Blodtryk og puls skal registreres ved hver dosisjustering og mindst hver sjette måned. For pædiatriske patienter skal dette registreres på en kurve med percentiler.
- For pædiatriske patienter: højde, vægt og appetit skal registreres mindst hver sjette måned på en vækstkurve.
- Vægt skal registreres jævnligt hos voksne.
- Udvikling af *de novo* eller forværring af eksisterende psykiske sygdomme bør overvåges ved hver dosisjustering og dernæst mindst hver sjette måned og ved hvert besøg.

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

Dosering

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

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

Dosis kan øges med trin på 10 eller 20 mg med ca. ugentlige intervaller. Elvanse bør administreres oralt ved den lavest effektive dosering. Den maksimalt anbefalede dosis er 70 mg/dag. Højere doser er ikke undersøgt.

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

Administration

Elvanse kan tages sammen med eller uden mad.

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

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

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

Langvarig anvendelse

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

Ældre

Data er begrænset for ældre patienter; derfor er en grundig evaluering før behandling og løbende monitorering af blodtryk og kardiovaskulær status påkrævet (se pkt. 4.3 og 4.4). Ældre har nedsat dexamfetaminclearance, og der kan derfor være behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

Børn under 6 år

Elvanse bør ikke anvendes til børn under 6 år. Sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Hypertyroidisme eller tyrotoksikose.

Agitationstilstande.

Symptomatisk kardiovaskulær sygdom.

Fremskreden arteriosklerose.

Moderat til svær hypertension.

Glaukom

Fæokromocytom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Misbrug og afhængighed

Stimulerende lægemidler, herunder lisdexamfetamindimesilat, kan føre til misbrug, forkert brug, afhængighed, eller de kan anvendes til ikke-terapeutiske formål, og lægerne bør overveje dette, når de ordinerer præparatet. Risikoen for forkert brug kan være større hos voksne (især unge voksne) end hos børn. Stimulerende lægemidler bør ordineres med forsigtighed til patienter med tidligere stofmisbrug eller afhængighed.

Misbrug af amfetaminer kan føre til tolerance og psykologisk afhængighed med forskellige grader af unormal adfærd. Symptomerne på amfetaminmisbrug kan omfatte dermatoser, insomni, irritabilitet, hyperaktivitet, følelsesmæssig labilitet og psykose. Abstinenssymptomer såsom træthed og depression er blevet rapporteret.

Omsorgspersoner og/eller patienterne skal informeres om korrekt opbevaring og bortskaffelse af ikke anvendt lægemiddel for at forhindre anvendelse til andre formål (f.eks. til venner og familie).

Kardiovaskulære uønskede hændelser

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

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

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

Hypertension og andre kardiovaskulære sygdomme

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

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

Anvendelsen af lisdexamfetamindimesilat er kontraindiceret hos patienter med symptomatiske kardiovaskulære sygdomme samt hos de patienter, der har moderat til svær hypertension (se pkt. 4.3). Da forekomsten af hypertension stiger med stigende alder, er en fortsat monitorering af blodtryk og kardiovaskulær status påkrævet under behandlingen (se pkt. 4.2).

Kardiomyopati

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

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

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

Psykiske bivirkninger

Eksisterende psykose

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

Bipolar lidelse

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

Fremkomst af nye psykotiske eller maniske symptomer

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

Aggression

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

Tics

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

Langvarig virkning på vækst (højde og vægt)

Hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

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

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

Hos voksne

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

Kramper

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

Synsforstyrrelse

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

Ordination og udlevering

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

Anvendelse sammen med andre sympatomimetiske lægemidler

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

Hjælpestoffer:

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro enzymhæmning

Lisdexamfetamindimesilat var ikke en hæmmer *in vitro* af de overordnede humane CYP450-isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) i humane hepatiske mikrosomale suspensioner, og det var heller ikke en induktor *in vitro* af CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i dyrkede friske humane hepatocytter. Lisdexamfetamindimesilat var ikke et substrat *in vitro* for P-gp i MDCKII-celler, og det var heller ikke en hæmmer *in vitro* af P-gp i Caco-2-celler, og det er derfor usandsynligt, at det er involveret i kliniske interaktioner med lægemidler, der transporteres af P-gp-pumpen. Et *in vivo*-studie af lisdexamfetamindimesilat hos mennesker resulterede ikke i nogen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

Stoffer, hvor niveauet i blodet kan påvirkes af lisdexamfetamindimesilat

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

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

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

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

Monoamino-oxidase-hæmmere

Amfetamin bør ikke administreres i løbet af eller inden for 14 dage efter administration af monoamino-oxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), da det kan øge frigørelsen af

noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan forårsage alvorlig hovedpine og andre tegn på en hypertensiv krise. Der kan opstå forskellige toksiske neurologiske virkninger og malign hyperpyreksi, til tider med dødelig udgang (se pkt. 4.3).

Serotonerge lægemidler

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

Stoffer, hvor virkningen kan reduceres af amfetaminer

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

Stoffer, hvor virkningen kan potenseres af amfetaminer

Amfetaminer potenserer den bedøvende virkning af analgetika.

Stoffer, der kan reducere virkningen af amfetaminer

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

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

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

Brug sammen med alkohol

Der er begrænsede data om den mulige interaktion med alkohol.

Lægemiddel-/laboratorieprøveinteraktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

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

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

Lægen bør diskutere behandlingen med lisdexamfetamindimesilat med kvindelige patienter i den fertile alder. Lisdexamfetamindimesilat bør kun anvendes under graviditeten, hvis de mulige fordele opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

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

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Den følgende tabel opstiller alle bivirkninger på basis af kliniske studier og spontane rapporter.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

Systemorganklasse	Bivirkning	Børn (6 til 12 år)	Unge (13 til 17 år)	Voksne
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
	Overfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Børn (6 til 12 år)	Unge (13 til 17 år)	Voksne
Psykiske forstyrrelser	Insomni*	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Ophidselse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Angst	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Logorré	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Nedsat libido	Ikke relevant	Ikke rapporteret	Almindelig
	Depression	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Tics	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Affektlabilitet	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Dysfori	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Eufori	Hyppighed ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Psykomotorisk hyperaktivitet	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Bruksisme	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Dermatillomani	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Psykotiske episoder	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
	Mani	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hallucination	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
	Aggression	Almindelig	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
	Tourettes syndrom forværret	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Rastløshed	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Tremor	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Somnolens	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Kramper	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
	Dyskinesi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Øjne	Sløret syn	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt	Ikke almindelig
	Mydriasis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
Hjerte	Takykardi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Palpitation	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Kardiomyopati	Hyppighed ikke kendt	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt
	QTc-forlængelse	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Raynauds fænomen	Ikke almindelig	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Børn (6 til 12 år)	Unge (13 til 17 år)	Voksne
	Epistaxis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mundtørhed	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
	Diarré	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Forstoppelse	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Øvre abdominalsmerter	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
	Kvalme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Opkastning	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	Eosinofil hepatitis*	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Angioødem*	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
	Stevens-Johnsons syndrom*	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt	Hyppighed ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion	Ikke relevant	Ikke almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerter	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Irritabilitet	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Skælvende følelse	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Pyreksi	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet blodtryk	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Vægtreduktion*	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Insomni

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

Vægtreduktion

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

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

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

I et kontrolleret klinisk studie med lisdexamfetamindimesilat hos børn i alderen 4 til 5 år, der fik 5-30 mg lisdexamfetamindimesilat, var der ingen klinisk betydningsfulde ændringer i vægt fra baseline efter 6 ugers opfølgning. En omhyggelig opfølgning af vægten hos børn i alderen 4 til 5 år, der fik lisdexamfetamindimesilat over 12 måneder i et åbent udvidelsesstudie, tyder på, at kontinuerlig behandling (dvs. behandling 7 dage om ugen hele året) bremser vækstraten målt ved kropsvægt, hvilket fremgår af en alders- og kønsnormaliseret gennemsnitlig ændring fra baseline i percentil på -17,92 (SD=13,767) over 1 år. De gennemsnitlige percentiler ved baseline (n=113) og 12 måneder (n=69) var henholdsvis 66,51 (SD=25,173) og 47,45 (SD=26,144).

Eosinofil hepatitis

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

Angioødem

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

Stevens-Johnson's syndrom

Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

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

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) er blevet rapporteret i forbindelse med overdosis af amfetamin. Symptomer, der indikerer PRES, omfatter hovedpine, ændret mental tilstand, kramper og synsforstyrrelser. Diagnosen bør bekræftes ved en radiologisk undersøgelse (f.eks. MR-scanning). Symptomer på PRES er normalt reversible, men kan udvikle sig til iskæmisk apopleksi eller hjerneblødning.

Der er ingen specifik antidot for en overdosering af amfetamin. Behandling af en akut forgiftning med amfetamin er overvejende symptomatisk og kan omfatte administration af aktivt kul, administration af et udtømmende middel og sedation. Lisdexamfetamin og dexamfetamin kan ikke fjernes med dialyse.

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

4.10 Udlevering A§4 (kopieringspligtigt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Centralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA12.

Virkningsmekanisme

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Pædiatrisk population

336 patienter i alderen 6 til 17 år blev evalueret i det europæiske, pivotale fase 3-studie SPD489-325. I dette 7-ugers randomiserede, dobbeltblinde, dosioptimerede, placebo- og aktivt kontrollerede studie viste lisdexamfetamindimesilat signifikant større effekt end placebo.

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

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

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

Tabel 1: Udfaldsresultater af studie SPD489-325 ved endepunkt¹ (fuldstændigt analysesæt)

	Lisdexamfetamindimesilat	Placebo	Methylphenidathydrochlorid
Ændring i ADHD-RS IV total score			
Mindste kvadraters metode	-24,3	-5,7	-18,7
Virkningsstørrelse (versus placebo)	1,804	Ikke relevant	1,263
P-værdi (versus placebo)	< 0,001	Ikke relevant	< 0,001
ADHD-RS-IV-respondere			

	Lisdexamfetamindimesilat	Placebo	Methylphenidathydrochlorid
Patienter, der viser et respons ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)
Forskel i respons fra placebo	61,0	Ikke relevant	45,6
P-værdi (versus placebo)	< 0,001	Ikke relevant	< 0,001
CGI-I-respondere			
Patienter, der viser forbedring ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Forskel i forbedring fra placebo	60,8	Ikke relevant	44,7
P-værdi (versus placebo)	< 0,001	Ikke relevant	< 0,001
Ændring i CHIP-CE: Resultatdomæne for PRF			
Mindste kvadraters metode	9,4	-1,1	6,4
Virkningsstørrelse (versus placebo)	1,280	Ikke relevant	0,912
P-værdi (versus placebo)	< 0,001	Ikke relevant	< 0,001

- ¹ Endepunkt = det sidste besøg efter baseline i løbet af behandlingen af perioden med dosisoptimering eller dosisvedligeholdelse (besøg 1-7) med en gyldig værdi
- ² Respons er defineret som den procentvise reduktion fra baseline i ADHD-RS-IV total score på ≥ 30 %
- ³ Forbedring ("rigtig meget forbedret" eller "meget forbedret")

Der er vist lignende resultater for ADHD-RS og CGI-I i to placebokontrollerede studier, et med børn (n=297) og det andet med unge (n=314), der begge blev udført i USA. Et dobbeltblindet, randomiseret, aktivt kontrolleret, dosisoptimeringsstudie blev udført hos børn og unge i alderen 6 til 17 år (n=267), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD. I dette 9-ugers studie blev patienterne randomiseret (1:1) til en daglig dosis af lisdexamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/dag) eller atomoxetin (doseret som passende til personens vægt op til 100 mg) om morgenen. I løbet af en 4-ugers dosisoptimeringsperiode blev patienterne titreret, indtil en optimal dosis blev opnået, baseret på uønskede hændelser, som opstod under behandlingen (TEAE'er), og den kliniske bedømmelse. Patienter i behandling med lisdexamfetamindimesilat havde en kortere tidsperiode til første respons, sammenlignet med patienterne i behandling med atomoxetin (median hhv. 13,0 vs. 21,0 dage, $p=0,003$), hvor responset blev defineret som en CGI-I-score på 1 (i høj grad forbedret) eller 2 (meget forbedret) ved et af de dobbeltblinde behandlingsbesøg. For alle de dobbeltblinde behandlingsbesøg var andelen af personer, der responderede i lisdexamfetamindimesilat-gruppen, konsistent højere end andelen af personer, der responderede i atomoxetin-gruppen. Forskellen varierede fra 16-24 procentpoints. Ved studiets endepunkt var ændringer i mindste kvadraters gennemsnit fra baseline i ADHD-RS-IV total score for hhv. lisdexamfetamindimesilat og atomoxetin -26,1 og -19,7, med en forskel mellem grupperne på -6,4.

To dobbeltblindede, aktivt kontrollerede (OROS-MPH [Concerta])-studier med parallelle grupper er blevet udført hos unge i alderen 13 til 17 år med ADHD. Begge studier

inkluderede også en referencearm med placebo. Det 8-ugers dosisoptymeringsstudie (SPD489-405) havde en 5-ugers dosisoptymeringsperiode og en 3-ugers dosisvedligeholdelsesperiode. Personerne blev i dosisoptymeringsperioden titreret en gang ugentligt på basis af TEAE'er samt klinisk respons på en optimal dosis på 30, 50 eller 70 mg/dag (for SPD489-personer) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/dag (for OROS-MPH-personer), hvilket blev opretholdt i hele den 3-ugers periode med dosisvedligeholdelse. Middeldoserne ved endepunktet var hhv. 57,9 mg og 55,8 mg for SPD489 og OROS-MPH. I dette studie blev det fundet, at hverken SPD489 eller OROS-MPH var statistisk bedre end det andet præparat ved uge 8. Studiet med 6 ugers fast dosis (SPD489-406) havde en 4-ugers periode med tvungen dosistitrering og en 2-ugers periode med dosisvedligeholdelse. Ved den højeste dosis af SPD489 (70 mg) og OROS-MPH (72 mg) blev det fundet, at behandlingen med SPD489 var bedre end OROS-MPH, målt både ved analyse af den primære virkning (ændring fra baseline ved uge 6 på ADHD-RS total score) og den vigtigste sekundære virkningsanalyse (ved det sidste studiebesøg på CGI-I) (se tabel 2).

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

SPD489-405	Primær ved uge 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totalscore ved baseline	N Middel (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Ændring fra baseline ved uge 8	N LS middel (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Lisdexamfetamin versus OROS-MPH forskel	LS middel (SE) [a] (95 % CI) [a] Virkningsstørrelse [b] p-værdi	Ikke relevant	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	Ikke relevant
	Aktiv versus placebo forskel	LS middel (SE) [a] (95 % CI) [a] Virkningsstørrelse [b] p-værdi	Ikke relevant	-12,2 (1,45) -15,1, -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0, -7,3 0,97 < 0,0001
	Vigtigste sekundære endepunkt CGI-I				
	Analyserede personer (n)		89	178	184
	Forbedret (%) [c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
	Ikke forbedret (%) [d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
	Lisdexamfetamin versus OROS-MPH [e] Aktiv behandling versus placebo [e]		Ikke relevant Ikke relevant	0,6165 < 0,0001	Ikke relevant < 0,0001
SPD489-406	Primær ved 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Totalscore ved baseline	N Middel (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Ændring fra baseline ved uge 6	N LS middel (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Lisdexamfetamin versus OROS-MPH forskel	LS middel (SE) [a] (95 % CI) [a] Virkningsstørrelse [b] p-værdi	Ikke relevant	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	Ikke relevant
	Aktiv versus placebo forskel	LS middel (SE) [a] (95 % CI) [a] Virkningsstørrelse [b] p-værdi	Ikke relevant	-8,5 (1,27) -11,0, -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6, -2,6 0,50 < 0,0001
	Vigtigste sekundære endepunkt CGI-I				
	Analyserede personer (n)		106	210	216
	Forbedret (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
	Ikke forbedret (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
	Lisdexamfetamin versus OROS-MPH [e] Aktiv behandling versus placebo [e]		Ikke relevant Ikke relevant	0,0188 < 0,0001	Ikke relevant 0,0002

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Voksen population

Virkningen af lisdexamfetamindimesilat til behandling af voksne, som opfyldte DSM-IV-TR-kriterierne for ADHD, er blevet påvist i fire kontrollerede forsøg, i hvilke der deltog 846 patienter.

Studie 1 med voksne var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med parallelle grupper, der blev udført med voksne (n=420). I dette studie med en varighed på 4 uger blev patienterne randomiseret til fastdosis-behandlingsgrupper, der fik endelige doser på 30, 50 eller 70 mg lisdexamfetamindimesilat eller placebo. Alle deltagere, der fik lisdexamfetamindimesilat, startede med at få 30 mg i den første uge med behandling. De deltagere, der var blevet tildelt til 50 mg- og 70 mg-grupperne, blev titreret med 20 mg om ugen, indtil de opnåede deres tildelte dosis. Der blev observeret signifikante forbedringer i ADHD-symptomer, baseret på investigatorers bedømmelser af total score for ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) til voksne, ved endepunktet for alle lisdexamfetamindimesilat-doser sammenlignet med placebo (se tabel 1). Behandling med lisdexamfetamindimesilat reducerede signifikant graden af funktionel hæmning, målt ved forbedring på CGI-I-

klassifikationsskalaen (*Clinical Global Impression-Improvement*) sammenlignet med placebo.

Tabel 3: Ændring fra baseline til endepunkt i total score i ADHD-RS til voksne ved endepunkt¹ (fuldt analysesæt)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Total score ved baseline	N	62	115	117	120
	Middelværdi (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Ændring fra baseline ved endepunkt	N	62	115	117	120
	<i>LS Mean</i> (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Placebo-justeret forskel	<i>LS Mean</i> (95 % CI)	NA	-8,04 (-12,14, -3,95)	-9,16 (-13,25, -5,08)	-10,41 (-14,49, -6,33)
	p-værdi		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹ Endepunktet er den sidste behandlingsuge efter randomisering, for hvilken der er indhentet en gyldig total score for ADHD-RS-IV.

Bemærk: Dunnetts test blev anvendt til udarbejdelse af Cis og p-værdier; p-værdier er de justerede p-værdier og skal sammenlignes med en kritisk alfa på 0,05.

LS = *least squares* (mindste kvadrater), SD = standardafvigelse, SE = standardfejl.

Studie 2 med voksne var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med en varighed på 10 uger, der blev udført for at undersøge forandringer i adfærd relateret til eksekutive funktioner, centrale udfald vedrørende livskvalitet og ADHD-symptomer hos voksne med ADHD og en klinisk signifikant forringelse af eksekutive funktioner. Studiet havde deltagelse af voksne i alderen 18 til 55 år (n=161), som opfyldte DSM-IV-kriterierne for ADHD som bedømt ved en total score på ≥ 65 i BRIEF-A (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version*) GEC (*Global Executive Composite*) T-score som rapporteret af deltageren og en score på ≥ 28 ved brug af ADHD-RS til voksne ved baselinebesøget. I uge 10 var middelværdien for deltagerrapporteret BRIEF-A GEC T-score 68,3 for placebogruppen og 57,2 for SPD489-gruppen, hvilket repræsenterer *LS mean*-ændringer fra baseline på henholdsvis -11,1 og -22,3. Effektstørrelsen var 0,74 til fordel for SPD489-gruppen. Forskellen i *LS mean*-ændring fra baseline til uge 10 (-11,2) var signifikant bedre hos den gruppe, der fik lisdexamfetamindimesilat, sammenlignet med den gruppe, der fik placebo ($p < 0,0001$). Sekundære effektmål i form af AIM-A (*Adult ADHD Impact Module*), ADHD-RS til voksne, CGI-I og ADHD-indeks-T-score for CAARS-O:S (*Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version*) var alle signifikant bedre i den gruppe, der fik lisdexamfetamindimesilat, sammenlignet med den gruppe, der fik placebo.

Studie 3 med voksne var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med *crossover*. Dette studie med lisdexamfetamindimesilat var designet til at simulere et arbejdspladsmiljø, og 142 voksne deltog. Efter en 4-ugers åben dosisoptimeringsfase med lisdexamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/dag om morgenen) blev deltagerne randomiseret til en af to behandlingssekvenser: 1) lisdexamfetamindimesilat (optimeret dosis) efterfulgt af placebo, hver i én uge, eller 2) placebo efterfulgt af lisdexamfetamindimesilat, hver i én uge. Virkning blev vurderet ved udgangen af hver uge vha. PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*). PERMP er en færdighedsjusteret matematiktest, som måler opmærksomhed ved ADHD. Behandling med lisdexamfetamindimesilat resulterede i en statistisk signifikant forbedring i opmærksomhed i forhold til placebo på tværs af alle tidspunkter efter dosering, som målt med gennemsnitlige totale PERMP-scorer i løbet af én vurderingsdag samt ved hvert målt tidspunkt. PERMP-vurderingerne blev administreret før dosering (-0,5 timer) samt 2, 4, 8, 10, 12 og 14 timer efter dosering.

Studie 4 med voksne undersøgte vedligeholdelse af virkningen. Dette studie var et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie med seponeringsdesign, der blev gennemført med voksne i alderen 18 til 55 (n=123), som opfyldte DSMIV-kriterierne for ADHD. Ved inklusion i studiet skulle deltagerne have dokumentation for behandling med lisdexamfetamindimesilat i mindst 6 måneder, og de skulle kunne påvise behandlingsrespons som defineret ved $CGIS \leq 3$ og en total score for ADHD-RS til voksne < 22 . Total score for ADHD-RS til voksne måler centrale symptomer på ADHD. Deltagere, der opretholdt behandlingsrespons i uge 3 i den åbne behandlingsfase (n=116), kunne deltage i den dobbeltblindede, randomiserede seponeringsfase, hvor de fik den dosis lisdexamfetamindimesilat, de havde fået ved inklusion i studiet (n=56), eller placebo (n=60). Vedligeholdelse af virkning for deltagere, der fik behandling med lisdexamfetamindimesilat, blev påvist ved en signifikant lavere andel af behandlingssvigt ($< 9\%$) sammenlignet med deltagere, der fik placebo (75 %) i den dobbeltblindede, randomiserede seponeringsfase. Behandlingssvigt blev defineret som en $\geq 50\%$ stigning (forværring) i total score for ADHD-RS for voksne og en ≥ 2 points stigning i CGIS-score sammenlignet med scorerne ved påbegyndelse af den dobbeltblindede, randomiserede seponeringsfase.

Studier af tilbøjelighed til misbrug

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Fordeling

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

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Specielle populationer

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

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

Formelle farmakokinetik-studier af race er ikke blevet udført. Der er ikke evidens for, at ethnicitet påvirker farmakokinetikken af dexamfetamin.

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

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske studier om tilbøjelighed til misbrug indikerer, at lisdexamfetamindimesilat kan fremkalde subjektive virkninger hos rotter og aber, der ligner virkningerne af det CNS-stimulerende middel dexamfetamin, men med en forsinket start og af en forbigående karakter, mens de stofnydende virkninger, bedømt via studier med selvadministration, er lavere end for methylphenidat eller kokain.

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

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

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

Akut indgift af høje doser amfetamin (*d*- eller *d,l*-) har vist sig at forårsage langvarige neurotoksiske virkninger hos gnavere, herunder irreversibel skade på nervefibre. I endelige undersøgelser af juvenil toksicitet med lisdexamfetamindimesilat hos rotter og hunde var der imidlertid ingen negative ændringer i centralnervesystemet. Betydningen af disse resultater for mennesker er ukendt.

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

Et antal studier med gnavere indikerer, at prænatal eller tidlig postnatal eksponering over for amfetamin (*d*- eller *d,l*-) ved doser, som ligner de kliniske doser, kan føre til langvarige neurokemiske og adfærdsmæssige forstyrrelser. Rapporteret adfærdsförstyrrelser omfatter mangler i indlärning og hukommelse, ændret lokomotorisk aktivitet og ændringer af den seksuelle funktion. Der er ikke udfört lignende studier med lisdexamfetamindimesilat. En vurdering af fertiliteten efter ophör af behandling med lisdexamfetamindimesilat blev imidlertid inkluderet i en undersögelse af toksicitet hos unge rotter, og der blev ikke observeret nogen negative virkninger pä fertiliteten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjälpestoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Gelatine

20 mg: Titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).

30 mg: Titandioxid (E171) og erythrosin (E127).

40 mg: Titandioxid (E171), brilliant blå FCF (E133), sort jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

50 mg: Titandioxid (E171) og brilliant blå FCF (E133).

60 mg: Titandioxid (E171) og brilliant blå FCF (E133).

70 mg: Titandioxid (E171), brilliant blå FCF (E133) og erythrosin (E127).

Trykfarve

Shellac (E904)

Kaliumhydroxid (E525)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

Ammoniakoplösning, koncentreret (E527)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Särilige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af höjdensitets polyethylen og et børnesikret låg af polypropylen med en indre folieforsegling.

Pakningsstørrelser: 28, 30 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2 D02 HW68
Ireland

Repræsentant

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

20 mg: 54624
30 mg: 49980
40 mg: 54625
50 mg: 49981
60 mg: 54626
70 mg: 49982

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

14. februar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. maj 2026