

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Volidax 30 mg hörð hylki

Volidax 50 mg hörð hylki

Volidax 70 mg hörð hylki

### 2. INNIHALDSLÝSING

30 mg hylki: Hvert hylki inniheldur 30 mg lisdexamfetamíntvímésýlat, sem jafngildir 8,9 mg af dexamfetamíni.

50 mg hylki: Hvert hylki inniheldur 50 mg lisdexamfetamíntvímésýlat, sem jafngildir 14,8 mg af dexamfetamíni.

70 mg hylki: Hvert hylki inniheldur 70 mg lisdexamfetamíntvímésýlat, sem jafngildir 20,8 mg af dexamfetamíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Volidax 30 mg hylki: Hvítur botn og appelsínugult lok, með áprentuðu „TEV“ og „30 mg“ með svörtu bleki.

Volidax 50 mg hylki: Hvítur botn og blátt lok, með áprentuðu „TEV“ og „50 mg“ með svörtu bleki.

Volidax 70 mg hylki: Blár botn og appelsínugult lok, með áprentuðu „TEV“ og „70 mg“ með svörtu bleki.

Hvert hylki er u.þ.b. 19 x 6 mm.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Volidax er ætlað sem hluti af alhliða meðferðaráætlun við athyglisbresti/ofvirkni (ADHD) hjá fullorðnum.

Volidax er ekki ætlað öllum fullorðnum sjúklingum og við ákvörðun um notkun lyfsins þarf að taka tillit til upplýsinga um sjúkling, liggja þarf fyrir ítarlegt mat á alvarleika og varanleika einkenna sjúklingsins, möguleikanum á misnotkun, rangri eða breyttri notkun og klínískri svörun við fyrri lyfjameðferðum til meðferðar á ADHD.

Meðferð skal vera undir eftirliti sérfræðings í hegðunarröskunum. Greining skal vera byggð á heildarsjúkrasögu og mati á sjúklingnum samkvæmt gildandi DSM-skilmerkjum eða leiðbeiningum í ICD. Ekki má byggja greiningu eingöngu á því að eitt eða fleiri einkenni séu til staðar. Hjá fullorðnum þurfa einkenni ADHD einnig að hafa verið til staðar í barnæsku og skal staðfesta þau afturvirk (með því að skoða sjúkraskýrslur sjúklingsins eða með viðeigandi og stöðluðum aðferðum eða viðtölum ef sjúkraskýrslur liggja ekki fyrir). Samkvæmt klínísku mati skulu sjúklingar vera með a.m.k. miðlungsalvarlegan ADHD sem auðkenndur er með a.m.k. miðlungsmikilli virkniskerðingu á tveimur

eða fleiri sviðum (t.d. félagslegu, menntunarlegu og/eða starfstengdu sviði) sem hafa áhrif á ýmsa þætti í lífi einstaklingsins.

Nákvæm orsök þessa heilkennis er óþekkt og ekki er til neitt algilt greiningarpróf. Fullnægjandi greining sjúkdómsins krefst notkunar á læknisfræðilegum og sérhæfðum sálfræðilegum, menntunarlegum og félagslegum úrræðum.

Alhliða meðferðaráætlun felur yfirleitt í sér sálfræðileg, menntunartengd, hegðunartengd, starfstengd og félagsleg úrræði ásamt lyfjameðferð og er ætlað að koma á stöðugleika hjá fullorðnum sjúklingi með hegðunarheilkenni sem lýsir sér með einkennum sem geta m.a. verið langvarandi saga um einbeitingarörðugleika, einbeitingarskort, hvatvísi og ofvirkni.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti viðeigandi sérfræðings í hegðunarröskunum.

### Mat fyrir meðferð

Áður en lyfinu er ávísað er nauðsynlegt að framkvæma upphafsmat á ástandi hjarta- og æðakerfis sjúklingsins, þar á meðal á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni. Heildarsaga skal innihalda skrá yfir lyf sem notuð eru samhliða, fyrri og núverandi líkamlega og geðræna sjúkdóma eða einkenni, fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða/óútskýrðan dauða auk nákvæmrar skráningar á þyngd fyrir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Eins og við á um önnur örvandi lyf skal íhuga möguleikann á misnotkun, rangri eða breyttri notkun Volidax áður en lyfinu er ávísað (sjá kafla 4.4).

### Stöðugt eftirlit

Hafa skal stöðugt eftirlit með geðrænu ástandi sem og ástandi hjarta- og æðakerfis (sjá einnig kafla 4.4).

- Skrá þarf blóðþrýsting og hjartsláttartíðni við hverja skammtabreytingu og að minnsta kosti á sex mánaða fresti.
- Fylgjast skal með þróun nýrra geðsjúkdóma eða versnun á undirliggjandi geðsjúkdómum við hverja skammtabreytingu og síðan að minnsta kosti á sex mánaða fresti og í hverri heimsókn.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til hættu á breyttri notkun, misnotkun eða rangri notkun Volidax.

### Skammtar

Skammta skal ákvarða einstaklingsbundið samkvæmt meðferðarþörfum og svörum sjúklingsins. Nákvæm skammtaaðlögun er nauðsynleg í upphafi meðferðar með Volidax.

Upphafsskammturinn er 30 mg einu sinni á dag að morgni. Skammtinn má auka um 20 mg í einu, með um það bil viku millibili. Gefa skal Volidax til inntöku í minnsta virka skammti.

Ráðlagður hámarksskammtur er 70 mg/dag, stærri skammtar hafa ekki verið rannsakaðir.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði 15 til <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skal hámarksskammturinn ekki fara yfir 50 mg/dag. Íhuga skal frekari skammtalækkun hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 5.2).

Stöðva skal meðferð ef einkenni lagast ekki eftir viðeigandi skammtaaðlögun á einum mánuði. Ef versnun einkenna eða aðrar aukaverkanir sem þolast ekki koma óvænt fram skal minnka skammtinn eða hætta meðferð.

## Lyfjagjöf

Volidax má taka með eða án matar.

Volidax má gleypa í heilu lagi eða opna hylkið og tæma og blanda öllu innihaldinu við mjúka fæðu eins og jógúrt eða í glas af vatni eða appelsínusafa. Ef innihaldið inniheldur samþjappað duft, má nota skeið til að losa duftið í mjúku fæðunni eða vökvanum í sundur. Hræra skal innihaldið þar til það er að fullu uppleyst. Sjúklingurinn á strax að borða alla blönduna af mjúku fæðunni eða drekka vökvann, ekki á að geyma hana. Virka efnið leysist upp að fullu þegar dreift hefur verið úr því, hins vegar getur filma sem inniheldur óvirk efni orðið eftir í glasinu eða ílátinu þegar blöndunnar hefur verið neytt.

Sjúklingurinn skal ekki taka minna en eitt hylki á dag og stöku hylki má ekki skipta.

Ef skammtur gleymist má halda áfram töku Volidax næsta dag. Forðast skal síðdegisskammta vegna hugsanlegs svefnleysis.

## Langtímanotkun

Lyfjameðferð við ADHD kann að vera nauðsynleg til lengri tíma. Læknirinn sem velur að nota Volidax til lengri tíma (lengur en í 12 mánuði) skal endurmeta notagildi Volidax að minnsta kosti árlega og íhuga profutímabil án lyfsins til að meta virkni sjúklingsins án lyfjameðferðar.

## Aldraðir

Úthreinsun dexamfetamíns er minnkuð hjá öldruðum, því getur þurft að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

## Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði 15 til <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skal hámarksskammturinn ekki fara yfir 50 mg/dag. Íhuga skal frekari skammtalækkun hjá sjúklingum í skilun. Lísdexamfetamín og dexamfetamín skiljast ekki út með skilun.

## Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

## Börn

Volidax er ætlað fullorðnum. Annað lyf sem inniheldur lísdexamfetamíntvímesýlat er fánlegt fyrir börn og unglunga á aldrinum 6 til 17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Volidax skal ekki nota hjá börnum yngri en 6 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir adrenvirkum amínum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Samhliða notkun mónóamín-oxídasahemla (MAO-hemla) eða innan 14 daga frá meðferð með MAO-hemlum (getur leitt til háþrýstingskreppu, sjá kafla 4.5).

Ofvirkni skjaldkirtils eða skjaldvakaeitrun.

Æsingsástand.

Hjarta- og æðasjúkdómur með einkennum.

Langt gengin æðakölkun.

Miðlungsmikill eða alvarlegur háþrýstingur.

Gláka.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Misnotkun og fíkn

Örvandi lyf, þ.m.t. Volidax, geta leitt til misnotkunar, rangrar eða breyttrar notkunar og lækna skulu hafa það í huga þegar lyfinu er ávísað. Hættan á misnotkun getur verið meiri hjá fullorðnum (sérstaklega ungu fólki) en hjá börnum. Ávísa skal örvandi lyfjum með varúð handa sjúklingum með sögu um vímuefnamisnotkun eða fíkn.

Misnotkun á amfetamíni getur valdið þoli og sálrænni ávanabindingu með mismikilli óeðlilegri hegðun. Einkenni misnotkunar amfetamíns geta verið húðsjúkdómar, svefnleysi, þirringur, ofvirkni, tilfinningasveiflur og geðrof. Greint hefur verið frá fráhrarfseinkennum eins og þreytu og þunglyndi.

##### Aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi

###### *Skyndidauði og undirliggjandi formgerðargallar í hjarta eða aðrir alvarlegir hjartasjúkdómar*

Börn og unglingar: Tilkynnt hefur verið um skyndidauða hjá börnum og unglingum sem taka lyf sem virka örvandi á miðtaugakerfið, m.a. hjá þeim sem eru með formgerðargalla í hjarta eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma. Þrátt fyrir að sumir alvarlegir hjartasjúkdómar einir sér auki hættu á skyndidauða, á almennt ekki að nota örvandi lyf hjá börnum eða unglingum með þekkta alvarlega formgerðargalla í hjarta, hjartavöðvakvilla, alvarlegar hjartsláttartruflanir eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma sem geta gert þau viðkvæmari fyrir adrenvirkum áhrifum örvandi lyfs.

Fullorðnir: Tilkynnt hefur verið um skyndidauða, heilaslag (stroke) og hjartadrep hjá fullorðnum sem fengu örvandi lyf í venjulegum skömmtum við ADHD. Þrátt fyrir að hlutverk örvandi efna í þessum tilvikum hjá fullorðnum sé óþekkt, eru meiri líkur á að fullorðnir séu með alvarlega formgerðargalla í hjarta, hjartavöðvakvilla, alvarlegar hjartsláttartruflanir, kransæðasjúkdóm eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma heldur en börn. Almennt á ekki að meðhöndla fullorðna með slík frávik með örvandi lyfjum.

###### *Háþrýstingur og aðrir hjarta- og æðasjúkdómar*

Örvandi lyf valda lítilsháttar aukningu á meðalblóðþrýstingi (u.þ.b. 2–4 mmHg) og meðalhjartsláttartíðni (u.þ.b. 3–6 slög á mínútu) og hjá sumum einstaklingum getur aukningin verið meiri. Þrátt fyrir að ekki sé búist við að meðalbreytingarnar einar sér hafi skammtímaafleiðingar, skal fylgjast með öllum sjúklingum með tilliti til breytinga á hjartslætti og blóðþrýstingi. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni, t.d. þeirra sem eru með undirliggjandi háþrýsting, hjartabilun, nýlegt hjartaáfall eða sleglatakttruflanir.

Sýnt hefur verið fram á að lisdexamfetamín lengir QTc-bilið hjá sumum sjúklingum. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með langt QTc-bil, hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið og hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma sem skipt geta máli eða truflanir á blóðsöltum.

Notkun Volidax er fráþending hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma með einkennum sem og hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða alvarlegan háþrýsting (sjá kafla 4.3).

###### *Hjartavöðvakvilli*

Greint hefur verið frá hjartavöðvakvilla við langvarandi amfetamínnotkun. Einnig hefur verið greint frá slíku við notkun Volidax.

*Mat á ástandi hjarta- og æðakerfis hjá sjúklingum sem fá meðferð með örvandi lyfjum*

Þegar meðferð með örvandi lyfjum er íhuguð þarf að taka nákvæma sjúkrasögu hjá öllum sjúklingum (þ.m.t. fjölskyldusögu um skyndidauða eða sleglataktruflanir) og framkvæma lækni skoðun til að meta tilvist hjartasjúkdóma og meta þarf hjartastarfsemi enn frekar ef niðurstöður gefa til kynna slíka sjúkdóma (t.d. með hjartalínuriti eða hjartaómun). Hjá sjúklingum sem fá einkenni eins og áreynslubrjóstverk, óútskýrt yfirlíð eða önnur einkenni sem benda til hjartasjúkdóma meðan á meðferð með örvandi lyfjum stendur þarf tafarlaust að fara fram mat á hjartastarfsemi.

### Geðrænar aukaverkanir

#### *Undirliggjandi geðrof*

Gjöf örvandi lyfja getur aukið á einkenni hegðunartruflana og hugsunarröskunar hjá sjúklingum með undirliggjandi geðsjúkdóma.

#### *Geðhvarfasjúkdómur*

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar örvandi lyf eru notuð til að meðhöndla ADHD hjá sjúklingum með geðhvarfasýki vegna hugsanlegrar framköllunar á blandaðri/geðhæðarlotu hjá slíkum sjúklingum. Áður en meðferð með örvandi lyfjum er hafin þarf að skima sjúklinga með þunglyndiseinkennum nægilega vel til að hægt sé að ákvarða hvort þeir séu í hættu á að fá geðhvarfasýki, slík skoðun skal fela í sér nákvæma geðsögu, þ.m.t. fjölskyldusögu um sjálfsvíg, geðhvarfasýki og þunglyndi.

#### *Tilkoma nýrra geðrofs- eða oflætiseinkenna*

Geðrofs- eða oflætiseinkenni sem koma fram við meðferð, t.d. ofskynjanir, blekkingarhugsanir eða oflæti hjá börnum og unglíngum án fyrri sögu um geðrof eða oflæti, geta verið af völdum örvandi lyfja í venjulegum skömmtum. Ef slík einkenni koma fram skal íhuga hvort þau séu af völdum örvandi lyfsins og viðeigandi getur verið að stöðva meðferðina.

#### *Árásarhvöt*

Árásarhvöt eða óvild kemur oft fram hjá börnum og unglíngum með ADHD og greint hefur verið frá slíku í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu sumra lyfja sem ætluð eru til meðferðar á ADHD, þar á meðal lisdexamfetamínvímesýlat. Örvandi lyf geta valdið árásarhvöt eða óvild. Fylgjast skal með sjúklingum sem eru að hefja meðferð við ADHD með tilliti til árásarhvarar eða óvildar sem kemur fram eða versnar.

### Vöðvakvik

Greint hefur verið frá því að örvandi lyf geti valdið versnun á vöðvakviki (tics) og ósjálfráðum hljóðum sem og Tourette-heilkenni. Því skal framkvæma klínískt mat á vöðvakviki og Touretteheilkenni áður en notkun örvandi lyfja er hafin.

### Langtímaáhrif á þyngd

Örvandi lyf hafa verið tengd við þyngdartap. Fylgjast skal með þyngd meðan á meðferð með örvandi lyfjum stendur og hugsanlegt er að gera þurfi hlé á meðferð hjá sjúklingum sem eru að léttast.

### Krampar

Ákveðnar klínískar vísbendingar sýna fram á að örvandi lyf geti lækkað krampaþröskuld hjá sjúklingum með sögu um krampa, sjúklingum með sögu um óeðlilegt heilarafrit án krampa og mjög sjaldan hjá sjúklingum án sögu um krampa og án fyrri vísbendinga um krampa á heilarafriti. Ef krampar koma fram skal hætta notkun lyfsins.

### Sjóntruflanir

Greint hefur verið frá erfiðleikum með sjónstillingu og þokusýn við meðferð með örvandi lyfjum.

### Ávísun og afhending

Ávísa skal eða afhenda minnsta magn af Volidax sem mögulegt er til að draga úr hættu á hugsanlegri ofskömmtun hjá sjúklingi.

### Notkun með öðrum adrenvirkum lyfjum

Volidax skal nota með varúð hjá sjúklingum sem nota önnur adrenvirk lyf (sjá kafla 4.5).

### Hjálparefni með þekktu verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### In vitro hömlun ensíma

Lísdexametamíntvímesýlat var ekki hemill *in vitro* á helstu CYP450 ísóensímum (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) í netbóludreifum í lifur hjá mönnum, né var það virkir (inducer) *in vitro* fyrir CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4/5 í ræktuðum ferskum lifrarfrumum úr mönnum. Lísdexametamíntvímesýlat var ekki hvarfefni *in vitro* fyrir P-gp í MDCKII-frumum né hemill *in vitro* á P-gp í Caco-2 frumum og er því ólíklegt að það taki þátt í klínískum víxlverkunum við lyf sem eru flutt með P-gp dælunni.

*In vivo* rannsókn á lísdexametamíntvímesýlati hjá mönnum sýndi ekki fram á klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eða CYP3A.

### Volidax kann að hafa áhrif á blóðgildi eftirtalinna lyfja

Hæglosandi gúanfacín: Í rannsókn á milliverkun lyfja olli gjöf á hæglosandi gúanfacíni samhliða lísdexametamíntvímesýlati 19% aukningu á hámarksþéttni gúanfacíns í plasma ( $C_{max}$ ), hins vegar jókst útsetning (flatarmál undir blóðþéttiferli, AUC) um 7%. Ekki er búist við að þessar litlu breytingar hafi klíníska þýðingu. Í þessari rannsókn komu engin áhrif á útsetningu dexametamíns í ljós eftir gjöf á hæglosandi gúanfacíni samhliða lísdexametamíntvímesýlati.

Hæglosandi venlafaxín: Í rannsókn á milliverkun lyfja olli gjöf á 225 mg af hæglosandi venlafaxíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, samhliða 70 mg af lísdexametamíntvímesýlati 9% minnkun á  $C_{max}$  og 17% minnkun á AUC fyrir helsta virka umbrotsefnið o-desmetýlvenlafaxín og 10% aukningu á  $C_{max}$  og 13% aukningu á AUC fyrir venlafaxín. Dexametamín getur verið vægur hemill á CYP2D6. Lísdexametamín hefur engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  samsetningar venlafaxíns og o-desmetýlvenlafaxíns. Ekki er búist við að þessar litlu breytingar hafi klíníska þýðingu. Í þessari rannsókn komu engin áhrif á útsetningu dexametamíns í ljós eftir gjöf á hæglosandi venlafaxíni samhliða lísdexametamíntvímesýlati.

### Lyf og sjúkdómar sem breyta sýrustigi þvags og hafa áhrif á þvagútskilnað og helmingunartíma amfetamíns

Askorbínsýra, önnur lyf og sjúkdómar (tíazíð-þvagræsilyf, mataræði ríkt af dýrapróteini, sykursýki, öndunarblóðsýring) sem gera þvagið súrara auka þvagútskilnað og stytta helmingunartíma amfetamíns. Natríumbíkarbónat og önnur lyf og sjúkdómar (mataræði ríkt af ávöxtum og grænmeti, þvafærasykingar og uppköst) sem gera þvagið basískara draga úr þvagútskilnaði og lengja helmingunartíma amfetamíns.

### Mónóamín-oxídasahemlar

Ekki skal gefa amfetamín meðan á gjöf mónóamín-oxídasahemla (MAO-hemla) stendur eða innan 14 daga eftir gjöf þeirra vegna þess að það getur aukið á losun noradrenalíns og annarra mónóamína. Þetta getur valdið alvarlegum höfuðverkjum og öðrum einkennum háþrýstingskreppu. Ýmis eituhrif á taugakerfi sem og illkynja ofurhiti geta komið fram og eru stundum banvæn (sjá kafla 4.3).

### Serótónvirk lyf

Serótónínheilkenni hefur sjaldan komið fram í tengslum við notkun amfetamíns eins og lisdexamfetamíntvímesýlats þegar það er gefið í tengslum við serótónínlyf, þar með talið sértæka serótónín-endurupptökuhemla (SSRI) og serótónín- og noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI). Einnig hefur verið greint frá því í tengslum við ofskömmtun amfetamíns, þ.m.t. lisdexamfetamíntvímesýlat (sjá kafla 4.9).

### Amfetamín getur dregið úr áhrifum eftirtalinna lyfja

Blóðþrýstingslækkandi lyf: Amfetamín getur dregið úr virkni gúanetidíns eða annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

### Amfetamín getur aukið áhrif eftirtalinna lyfja

Amfetamín getur aukið verkjastillandi áhrif sterkra verkjalyfja.

### Lyf sem geta dregið úr áhrifum amfetamíns

Klórprómazín: Klórprómazín blokkar dópamín- og noradrenalínviðtaka og hamlar þannig örvandi áhrifum amfetamína.

Halóperidól: Halóperidól blokkar dópamínviðtaka og hamlar þannig örvandi áhrifum amfetamína.

Lítíumkarbónat: Lítíumkarbónat getur hamlað lystarhemjandi og örvandi áhrifum amfetamína.

### Notkun með áfengi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegar milliverkanir við áfengi.

### Milliverkanir á lyfjapróf/rannsóknaniðurstöður

Amfetamín getur valdið marktækri hækkun á gildum barkstera í plasma. Þessi aukning er mest á kvöldin. Amfetamín geta truflað mælingar á sterum í þvagi.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Dexamfetamín, virka umbrotsefni lisdexamfetamíns, fer yfir fylgju. Upplýsingar úr hóprannsókn á um það bil 5.570 þungunum þar sem móðir var útsett fyrir amfetamíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á meðfæddri vansköpun. Upplýsingar úr annarri hóprannsókn á um það bil 3.100 þungunum þar sem móðir var útsett fyrir amfetamíni á fyrstu 20 vikum meðgöngu benda til aukinnar hættu á meðgöngueitrun og fyrirburafæðingu. Nýburar sem voru útsettir fyrir amfetamíni á meðgöngu geta fengið fráhrarfseinkenni.

Lisdexamfetamíntvímesýlat hafði engin áhrif á fósturþroska eða lifun þegar það var gefið ungafullum rottum og kaninum til inntöku (sjá kafla 5.3). Lisdexamfetamíntvímesýlat sem gefið var ungum rottum tengdist minnkunum vexti við klínískt marktæka útsetningu.

Læknirinn skal ræða meðferð með Volidax við kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri í tengslum við hugsanlega þungun eða brjóstgjöf. Aðeins má nota Volidax á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Amfetamín skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Volidax.

### Frjósemi

Amfetamín sýndi engin skaðleg áhrif á frjósemi í rannsókn á rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif lisdexamfetamíntvímésýlats á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Volidax getur valdið sundli, syfju og sjóntruflunum, þ.m.t. erfiðleikum við sjónstillingu og þokusýn. Þetta gæti haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum og ráðleggja þeim að forðast athafnir sem geta verið hættulegar, eins og akstur og stjórnun véla, finni þeir fyrir slíkum áhrifum.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með lisdexamfetamíntvímésýlatsi endurspegla fyrst og fremst aukaverkanir sem almennt tengjast notkun örvandi lyfja. Mjög algengar aukaverkanir sem komu fram hjá fullorðnum eru m.a. minnkuð matarlyst, svefnleysi, munnþurrkur og höfuðverkur.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tafla sýnir allar aukaverkanir byggðar á klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar af sjálfsdáðum.

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðnihugtökin sem notuð eru hér á eftir:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

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

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Stjarna (\*) gefur til kynna að frekari upplýsingar um viðkomandi aukaverkun megi finna fyrir neðan töfluna.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Börn (6 til 12 ára)	Unglingar (13 til 17 ára)	Fullorðnir
<b>Ónæmiskerfi</b>	Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Efnaskipti og næring</b>	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Geðræn vandamál</b>	*Svefnleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
	Æsingur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Kvíði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Málæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Minnkuð kynhvöt	Á ekki við	Ekki tilkynnt	Algengar
	Þunglyndi	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvakvik (tics)	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Geðsveiflur	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
	Vanlíðan	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Sæluvíma	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Skynhreyfiofvirgni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Tannagnístran	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar



	Húðkroppunarárátta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Geðrofslotur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	Oflæti	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Ofskynjun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Árásarhvöt	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
	Sundl	Algengar	Algengar	Algengar
	Eirðarleysi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Skjálfti	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Svefndrungi	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Krampar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	Hreyfitruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Augu</b>	Þokusýn	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar
	Ljósopsvíkkun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Hjarta</b>	Hraðtaktur	Algengar	Algengar	Algengar
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	QTc lenging	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	Hjartavöðvakvilli	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Æðar</b>	Raynauds heilkenni	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	Blóðnasir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Mæði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<b>Meltingarfæri</b>	Munnþurrkur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
	Niðurgangur	Algengar	Algengar	Algengar
	Hægðatregða	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
	Verkur í efri hluta kviðar	Mjög algengar	Algengar	Algengar
	Ógleði	Algengar	Algengar	Algengar
	Uppköst	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
<b>Lifur og gall</b>	*Eósínófil lifrabólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Húð og undirhúð</b>	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Ofsakláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	*Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
	*Stevens-Johnson heilkenni	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	Ristruflun	Á ekki við	Sjaldgæfar	Algengar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Brjóstverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Skapstygð	Algengar	Algengar	Algengar
	Preyta	Algengar	Algengar	Algengar
	Taugaóstyrkur	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Sótthiti	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar

	blóðþrýstingur			
	Þyngdartap	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Svefnleysi*

Felur í sér svefnleysi, erfiðleika með að festa svefn (initial insomnia), erfiðleika með að festa svefn aftur (middle insomnia) og að vakna of snemma (terminal insomnia).

#### *Eósínófil lifrabólga*

Ekki var greint frá neinum tilfellum í klínískum rannsóknum.

#### *Ofnæmisbjúgur*

Ekki var greint frá neinum tilfellum í klínískum rannsóknum.

#### *Stevens-Johnson heilkenni*

Ekki var greint frá neinum tilfellum í klínískum rannsóknum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til [Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is](http://Lyfjastofnunar.www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Íhuga skal forðaverkun dexamfetamíns eftir gjöf Volidax við meðhöndlun sjúklinga eftir ofskömmtnun.

Einkenni bráðrar ofskömmtnunar amfetamína eru eirðarleysi, skjálfti, ofviðbrögð, hröð öndun, rugl, árásarhvöt, ofskynjanir, skelfingarastand, ofurhiti og rákvöðvalýsa. Þreyta og þunglyndi fylgja yfirleitt örvun miðtaugakerfis. Áhrif á hjarta- og æðakerfi eru m.a. hjartsláttartruflanir, háþrýstingur eða lágþrýstingur og blóðrásarbilun. Einkenni frá meltingarvegi eru ógleði, uppköst, niðurgangur og krampar í kviði. Yfirleitt eru krampar og meðvitundarleysi einkenni banvænnar eitrunar.

Ekki er til neitt sértækt móteitur gegn ofskömmtnun amfetamíns. Meðferð við bráðri amfetamíneitrun er að mestu fólgin í einkenameðferð og getur falist í gjöf lyfjakola og gjöf úthreinsandi og róandi lyfja.

Lís-dexamfetamín og dexamfetamín skiljast ekki út með skilun.

Við ofskömmtnun skal hafa samband við eitrunarmiðstöð og fá ráðleggingar eða hefja meðferð eftir því sem við á klínískt.

Hafa skal í huga langvarandi verkun amfetamíns þegar sjúklingum er veitt meðferð við ofskömmtnun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Adrenvirk lyf sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: N06 BA12.

#### Verkunarháttur

Lís-dexamfetamín tvímeylat er lyfjafræðilega óvirkt forlyf. Eftir inntöku frásogast lís-dexamfetamín hratt úr meltingarveginum og er að meginhluta vatnsrofið af rauðum blóðkornum í dexamfetamín, sem er ábyrgt fyrir virkni lyfsins.

Amfetamín eru adrenvirk amín sem ekki eru katekolamín, sem hafa örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Verkunarmáti amfetamíns í ADHD er ekki að fullu þekktur, þó er hann talinn tengjast getu þess til að hindra endurupptöku noradrenalíns og dópamíns í taugafrumum framan taugamóta og auka losun þessara mónóamína út í rýmið utan taugafrumna. Forlyfið, lisdexamfetamín, binst ekki svæðunum sem stuðla að endurupptöku noradrenalíns og dópamíns *in vitro*.

### Verkun og öryggi

Verkun lisdexamfetamíntvímésýlats við meðferð á ADHD hefur verið skoðuð í fjórum samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum, þremur samanburðarrannsóknum hjá unglíngum á aldrinum 13–17 ára, þremur samanburðarrannsóknum hjá börnum og unglíngum (6 til 17 ára) og þremur samanburðarrannsóknum hjá börnum á aldrinum 6 til 12 ára. Sjúklingarnir í öllum rannsóknunum uppfylltu DSM-IV-TR viðmiðin fyrir ADHD.

Í klínískum rannsóknum á börnum og fullorðnum var verkunin samfelld í 14 klukkustundir eftir skömmtun hjá fullorðnum og í 13 klukkustundir hjá börnum þegar lisdexamfetamíntvímésýlat var tekið einu sinni á dag að morgni.

### *Fullorðnir*

Sýnt hefur verið fram á verkun lisdexamfetamíntvímésýlats við meðferð fullorðinna sem uppfylltu DSM-IV-TR viðmiðin fyrir ADHD í fjórum samanburðarrannsóknum með þátttöku 846 sjúklinga.

Rannsókn 1 var tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum sem gerð var hjá fullorðnum (n=420). Í þessari 4 vikna rannsókn var sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópa með föstum skömmtum og fengu endanlegu skammtana 30, 50 eða 70 mg af lisdexamfetamíntvímésýlati eða lyfleysu. Allir þátttakendur sem fengu lisdexamfetamíntvímésýlat fengu upphafsskammtinn 30 mg í fyrstu viku meðferðar. Þátttakendum sem raðað var í 50 og 70 mg hópana fengu skammtaaukningu sem nam 20 mg á viku þar til þeir höfðu náð úthlutaða skammtinum. Verulegar framfarir hvað varðar einkenni ADHD, samkvæmt mati rannsakanda á heildarskori fullorðinna á ofvirkni- og athugasemdi (ADHD Rating Scale, ADHD-RS), komu í ljós við endapunkt fyrir alla skammta af lisdexamfetamíntvímésýlati samanborið við lyfleysu (sjá töflu 1). Meðferð með lisdexamfetamíntvímésýlati dró marktækt úr virkniskerðingu, mælt með framför á CGI-I kvarðanum (Clinical Global Impression-Improvement), samanborið við lyfleysu.

**Tafla 1: Breyting frá grunnildi að endapunkti á heildarskori fullorðinna á ofvirkni- og athugasemdi (ADHD-RS) við endapunkt<sup>1</sup> (greining á heildarþýði)**

		Lyfleysa	30 mg	50 mg	70 mg
Heildarstig við grunnildi	N Meðaltal (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Breyting frá grunnildi að endapunkti	N Meðaltal minnstu fervika (LS Mean) (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -17,4 (1,05)	120 -18,6 (1,03)
Lyfleysuleiðréttur munur	Meðaltal minnstu fervika (95% CI) p-gildi	Á ekki við	-8,04 (-12,14; -3,95) <0,0001	-9,16 (-13,25; -5,08) <0,0001	-10,41 (-14,49; -6,33) <0,0001

<sup>1</sup> Endapunktur er síðasta meðferðarvikan eftir slembiröðun þegar gilt ADHD-RS-IV heildarskor hefur náðst. Athugið: Dunnetts-próf var notað til uppbyggingar á CI og p-gildum, p-gildi eru aðlöguð p-gildi og ættu að vera borin saman við mikilvægan alvarleikastuðul (alpha) sem er 0,05. LS=minnstu fervik; SD=staðalfrávik; SE=staðalskekkja.

Rannsókn 2 var 10 vikna, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var til að meta breytingar á hegðunarstýringu, helstu lífsgæðum og ADHD-einkennum hjá fullorðnum með ADHD og klínískt marktæka skerðingu á stýringu (executive function). Rannsóknin tók til fullorðinna á aldrinum 18 til 55 ára (n=161) sem uppfylltu DSM-IV viðmiðin fyrir ADHD samkvæmt heildarskori sem var  $\geq 65$  á BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global Executive Composite) T-skori samkvæmt skýrslu þátttakenda og skori sem var  $\geq 28$  með því að nota ADHD-RS fyrir fullorðna (Adult ADHD-RS with prompts) í upphafsheimsókninni. Í viku 10 var meðaltal BRIEF-A GEC T-skor samkvæmt skýrslu þátttakenda 68,3 í lyfleysuhópnum og 57,2 í SPD489 hópnum, sem sýndi fram á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá grunnildi sem var -11,1 og -22,3, í þeirri röð. Áhrifastærðin var 0,74 SPD489 hópnum í hag. Munurinn á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá grunnildi að viku 10 (-11,2) var marktækt meiri hjá hópnum sem fékk lisdexamfetamíntvímesýlat samanborið við lyfleysu ( $p < 0,0001$ ). Síðari verkunarmælingar á AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS fyrir fullorðna, CGI-I og ADHD Index T-skori á CAARSO:S kvarðanum (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) voru allar marktækt betri hjá hópnum sem fékk lisdexamfetamíntvímesýlat samanborið við lyfleysu.

Rannsókn 3 var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind samanburðarvísirannsókn. Þessi rannsókn á lisdexamfetamíntvímesýlati var hönnuð til að líkja eftir vinnustaðaumhverfi og tók til 142 fullorðinna. Eftir 4 vikna opinn kjörskammtafasa (dose optimisation phase) fyrir lisdexamfetamíntvímesýlat (30, 50 eða 70 mg/dag að morgni) var þátttakendum slembiraðað í eina af tveimur meðferðarröðum: 1) lisdexamfetamíntvímesýlat (kjörskammtur) sem fylgt var eftir með lyfleysu, hvort í eina viku, eða 2) lyfleysu sem fylgt var eftir með lisdexamfetamíntvímesýlati, hvort í eina viku. Verkunarmat var framkvæmt í lok hvernar viku, með því að nota PERMP-mælikvarðann (Permanent Product Measure of Performance). PERMP er færnileiðrétt stærðfræðipróf sem mælir athygli í ADHD. Meðferð með lisdexamfetamíntvímesýlati, samanborið við lyfleysu, sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför hvað varðar athygli á öllum tímapiðum eftir skammtagjöf, sem mæld var samkvæmt meðal heildarstigum á PERMP á einum matsdegi, sem og á hverjum tímapiði sem mældur var. PERMP-matið var framkvæmt fyrir skammtagjöf (-0,5 klst.) og 2, 4, 8, 10, 12 og 14 klukkustundum eftir skammtagjöf.

Rannsókn 4 skoðaði viðhald verkunar. Þessi rannsókn var tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu og afturköllunarsniði (withdrawal design) hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 55 ára (n=123) sem uppfylltu DSM-IV viðmið fyrir ADHD. Við upphaf rannsóknarinnar þurftu þátttakendur að hafa undir höndum gögn um meðferð með lisdexamfetamíntvímesýlati í a.m.k. 6 mánuði og þurftu að sýna fram á viðbrögð við meðferðinni, eins og skilgreint er í CGI-S  $\leq 3$  og heildareinkunn á ADHD-RS fyrir fullorðna  $< 22$ . Heildarstig á ADHD-RS fyrir fullorðna er mælikvarði á grunneinkennum ADHD. Þátttakendur sem héldu áfram að sýna viðbrögð við meðferðinni í viku 3 í opnum meðferðarfasa (n=116) voru hæfir til að fara inn í tvíblindan, slembiraðaðan afturköllunarfasa og fengu fyrsta skammtinn af lisdexamfetamíntvímesýlati (n=56) eða lyfleysu (n=60). Sýnt var fram á viðhald verkunar hjá einstaklingum sem fengu meðferð með lisdexamfetamíntvímesýlati með marktækt lægra hlutfalli meðferðarbrests ( $< 9\%$ ) samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu (75%) í tvíblinda, slembiraðaða afturköllunarfasanum. Meðferðarrestur var skilgreindur sem  $\geq 50\%$  hækkun (versnun) á heildarskori á ADHD-RS fyrir fullorðna og  $\geq 2$  punkta hækkun á CGI-S skori miðað við upphafsskor í tvíblinda, slembiraðaða afturköllunarfasanum.

### Börn

Sýnt hefur verið fram á áhrif lisdexamfetamíntvímesýlats við meðferð hjá börnum með ADHD í þremur samanburðarrannsóknum hjá börnum á aldrinum 6 til 12 ára, þremur samanburðarrannsóknum hjá unglingum á aldrinum 13 til 17 ára og þremur samanburðarrannsóknum hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Í rannsókn SPD489-325 voru 336 sjúklingar á aldrinum 6 til 17 ára metnir í 7 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með kjörskömmtum (dose-optimised), og virkum samanburðarhópi. Megin verkunarmatið var heildarskorið á ADHD-RS-IV. Lisdexamfetamíntvímesýlat sýndi marktækt meiri verkun en lyfleysa. Munurinn við endapunkt á lækkun á mælingu minnstu fervika frá upphafsgildi á heildarskori á ADHD-RS-IV var 18,6 ( $p < 0,001$ ). Í hverri meðferðarheimsókn og við endapunkt var hlutfall einstaklinga sem uppfylltu fyrirfram skilgreinda lækkun á svörunarviðmiði

(≥30% minnkun frá grunnildi í heildarskori á ADHD-RS-IV og CGI-I gildi 1 eða 2) marktækt hærra fyrir lisdexamfetamíntvímesýlat samanborið við lyfleysu ( $p<0,001$ ). Að auki hækkðu meðalskor fyrir ADHD-einkenni ekki eftir að meðferð var hætt, sem gefur til kynna að ekki var um afturkast (rebound effect) að ræða. Auk þess að draga úr einkennum bætti lisdexamfetamíntvímesýlat árangur hvað varðar virkni umtalsvert. Í þessari rannsókn sýndu 75,0% einstaklinga sem fengu lisdexamfetamíntvímesýlat „framför“ (skilgreind sem „mjög mikil framför“ eða „mikil framför“) á CGI-I kvarðanum samanborið við 14,2% hjá lyfleysuhópnum ( $p<0,001$ ).

Sýnt var fram á sambærilegar niðurstöður í heildarskori á ADHD-RS og CGI-I í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu, annarri hjá börnum ( $n=297$ ) og hinn hjá unglingum ( $n=314$ ), sem báðar voru gerðar í Bandaríkjunum.

Tvíblind, slembiröðuð rannsókn með samanburði við virkt lyf og kjörskammti var gerð hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára ( $n=267$ ) sem uppfylltu DSM-IV viðmið fyrir ADHD og höfðu einnig sýnt ófullnægjandi svörun við meðferð með metýlfenidati. Í þessari 9 vikna rannsókn sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með lisdexamfetamíntvímesýlati fyrstu viðbrögð fyrir samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með atómoxetíni (miðgildi 13,0 dagar samanborið við 21,0 dag, í sömu röð,  $p=0,003$ ), þar sem svörun var skilgreind sem CGI-I skorði 1 (mjög mikil framför) eða 2 (mikil framför) í einhverri af tvíblindu rannsóknarheimsóknunum.

Tvær tvíblindar rannsóknir með virkum samanburði og samhliða hópum (OROS-MPH) hafa verið gerðar hjá unglingum á aldrinum 13–17 ára með ADHD. Báðar rannsóknir innihéldu einnig viðmiðunarhóp sem fékk lyfleysu. Í átta vikna rannsókninni með kjörskammti (SPD489-405) var 5 vikna kjörskammtatímabil og 3 vikna skammtaviðhaldstímabil. Á kjörskammtatímabilinu voru skammtar aðlagðir hjá þátttakendum einu sinni í viku á grundvelli aukaverkana sem komu fram meðan á meðferð stóð (treatment emergent adverse events (TEAE)) og klínískrar svörunar við kjörskammti sem var 30, 50 eða 70 mg/dag (fyrir SPD489 þátttakendur) eða 18, 36, 54 eða 72 mg/dag (fyrir OROS-MPH þátttakendur), sem hélst óbreytt gegnum 3 vikna skammtaviðhaldstímabil. Meðalskammtar við endapunkt voru 57,9 mg og 55,8 mg fyrir SPD489 og OROS-MPH, í sömu röð. Í þessari rannsókn reyndust hvorki SPD489 né OROS-MPH sýna tölfræðilega yfirburði fram yfir hitt lyfið í viku 8. Í sex vikna rannsókninni með föstum skammti (SPD489-406) var 4 vikna aðlögunartímabil þar sem skammtar voru auknir smám saman (forced-dose titration period) og 2 vikna skammtaviðhaldstímabil. Við stærstu skammtana í SPD489 (70 mg) og OROS-MPH (72 mg), reyndist SPD489 meðferðin hafa yfirburði fram yfir OROS-MPH, bæði samkvæmt aðal verkunargreiningunni (breyting frá upphafsgildi í viku 6 á heildarskori á ADHD-RS) og síðari lykilverkunargreiningunni (í síðustu rannsóknarheimsókninni á CGI-I) (sjá töflu 2).

**Tafla 2: Breyting frá grunnildi á ADHD-RS-IV heildarskori og endapunktur á CGI-I (greining á heildarþýði)**

SPD489-405	Aðalendapunktur í viku 8 ADHD-RS-IV	Lyfleysa	SPD489	OROS-MPH
Heildarstig við grunnildi	N Meðaltal (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
Breyting frá grunnildi í viku 8	N Meðaltal minnstu fervika (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
Munur á lisdexamfetamíni samanborið við OROS-MPH	Meðaltal minnstu fervika (SE) [a] (95% CI) [a] Áhrifastærð [b] p-gildi	Á ekki við	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	Á ekki við
Munur á virkri meðferð samanborið við lyfleysu	Meðaltal minnstu fervika (SE) [a] (95% CI) [a] Áhrifastærð [b] p-gildi	Á ekki við	-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>Annar lykilendapunktur CGI-I</b>				
Einstaklingar greindir (n)		89	178	184
Framför (%) [c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Engin framför (%) [d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lísdexamfetamín samanborið við OROS-MPH [e]		Á ekki við Á ekki við	0,6165 <0,0001	Á ekki við <0,0001
Virki meðferð samanborin við lyfleysu [e]				
<b>SPD489-406</b>	<b>Aðalendapunktur í viku 6 ADHD-RS-IV</b>	<b>Lyfleysa</b>	<b>SPD489</b>	<b>OROS-MPH</b>
Heildarstig við grunnildi	N Meðaltal (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
Breyting frá grunnildi í viku 6	N Meðaltal minnstu fervika (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
Munur á lísdexamfetamíni samanborið við OROS-MPH	Meðaltal minnstu fervika (SE) [a] (95% CI) [a] Áhrifastærð [b] p-gildi	Á ekki við	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	Á ekki við
Munur á virkri meðferð samanborið við lyfleysu	Meðaltal minnstu fervika (SE) [a] (95% CI) [a] Áhrifastærð [b] p-gildi	Á ekki við	-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>Annar lykilendapunktur CGI-I</b>				
Einstaklingar greindir (n)		106	210	216
Framför (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Engin framför (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lísdexamfetamín samanborið við OROS-MPH [e]		Á ekki við Á ekki við	0,0188 <0,0001	Á ekki við 0,0002
Virki meðferð samanborin við lyfleysu [e]				

[a] Úr MMRM-líkani (mixed-effects models for repeated measurements) sem felur í sér meðferðarhóp, tilgreinda heimsókn, samspil meðferðarhópsins við heimsóknina sem þátt, heildarskor á ADHD-RS-IV við grunnildi sem skýribreytu og aðlögun fyrir samspil heildarskors á ADHD-RS-IV við grunnildi með heimsókninni. Líkanið er byggt á REML aðferð við mat og notar ómótaða tegund samdreifni (covariance type).

[b] Áhrifastærðin er munurinn á meðaltali minnstu fervika (LS mean) deilt með áætluðu staðalfrávikum úr ómótuðu samdreifnisfylki (covariance matrix).

[c] Flokkurinn „Framför“ nær yfir „mjög mikil framför“ og „mikil framför“.

[d] Flokkurinn „Engin framför“ nær yfir „óveruleg framför“, „engin breyting“, „óveruleg versnun“, „mikil versnun“ og „mjög mikil versnun“.

[e] Úr CMH-prófi lagskiptu eftir grunnildum CGI-S.

Athugið: N = fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, n = fjöldi þátttakenda sem greindir voru.

Tveggja ára opin rannsókn á öryggi var gerð hjá börnum og unglingum (á aldrinum 6–17 ára) með ADHD með þátttöku 314 sjúklunga. Af þeim lauk 191 sjúklingur rannsókninni. Sýnt var fram á viðhald áhrifa í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og afturköllunarsniði sem gerð var hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára (n=157) sem uppfylltu greininguna ADHD (DSM-IV viðmið). Sjúklingar fengu opinn kjörskammt af lísdexamfetamíntvímesýlati til langs tíma (að minnsta kosti 26 vikur) áður en þeir voru teknir inn í 6 vikna afturköllunartímabilið (withdrawal period). Hæfir sjúklingar voru valdir af handahófi til að halda áfram að fá kjörskammtinn af lísdexamfetamíntvímesýlati eða að skipta yfir í lyfleysu. Fylgst

var með sjúklingum með tilliti til bakslags (meðferðarþrests) í 6 vikna tvíblinda fasanum. Meðferðarþrestur var skilgreindur sem  $\geq 50\%$  hækkun (versnun) á heildarskori á ADHD-RS og  $\geq 2$  punkta hækkun á CGI-S skori miðað við skor við inntöku í tvíblinda, slembiraðaða afturköllunarfásann. Meðferðarþrestur var marktækt lægri hjá þátttakendum sem fengu lisdexamfetamíntvímesýlat (15,8%) samanborið við lyfleysu (67,5%) ( $p < 0,001$ ). Hjá meirihluta þátttakenda (70,3%) sem urðu fyrir meðferðarþresti óháð meðferð, versnuðu ADHD-einkennin við eða fyrir heimsóknina í viku 2 eftir slembiröðun.

### *Rannsóknir á misnotkunarhneigð*

Í rannsókn á misnotkunarhneigð hjá mönnum framkölluðu 100 mg af lisdexamfetamíntvímesýlati einstaklingsbundin viðbrögð á kvarðanum „Vellíðunartilfinning vegna lyfs“ (Drug Liking Effects) (aðal endapunktur) sem voru marktækt minni en með 40 mg af hraðlosandi dexamfetamíni þegar jafngildir skammtar af 100 mg lisdexamfetamíntvímesýlati og 40 mg af hraðlosandi dexamfetamínsúlfati voru gefnir einstaklingum með sögu um lyfjamisnotkun til inntöku. Hins vegar jók gjöf 150 mg af lisdexamfetamíntvímesýlati til inntöku jákvæð huglæg viðbrögð á þessum kvarða sem voru sambærileg við jákvæðu huglægu viðbrögðin sem komu fram við 40 mg af hraðlosandi dexamfetamíni og 200 mg af díetylprópríóni til inntöku.

Gjöf 50 mg af lisdexamfetamíntvímesýlati í bláæð til einstaklinga með sögu um lyfjamisnotkun framkallaði jákvæð huglæg svör á mælikvörðum sem mældu „vellíðan tengd lyfi“ (drug liking), „sælúvím“ (euphoria), „áhrif amfetamíns“ (amphetamine effects) og „áhrif benzedríns“ (benzedrine effects) sem voru hærri en fyrir lyfleysu en lægri en þau sem komu fram með samsvarandi skammti (20 mg) af dexamfetamíni í bláæð.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku frásogast lisdexamfetamíntvímesýlat hratt úr meltingarvegi hjá heilbrigðum fullorðnum og börnum (6 til 12 ára) með ADHD, að öllum líkindum fyrir tilstilli PEPT1 ferju með mikla flutningsgetu.

Fæða hefur ekki áhrif á merkjanlegt AUC og  $C_{max}$  fyrir dexamfetamín hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum eftir einn 70 mg skammt af lisdexamfetamíntvímesýlati til inntöku en lengir  $T_{max}$  um u.þ.b. 1 klst. (frá 3,8 klst. á fastandi maga að 4,7 klst. eftir fituríka máltíð). Eftir 8 klst. föstu var AUC fyrir dexamfetamín eftir gjöf á lisdexamfetamíntvímesýlati jafngilt, hvort sem lyfið var gefið í lausn eða sem heilt hylki til inntöku.

### Dreifing

Hjá 18 börnum (6 til 12 ára) með ADHD var  $T_{max}$  fyrir dexamfetamín u.þ.b. 3,5 klst. eftir inntöku á stökum skammti af lisdexamfetamíntvímesýlati sem var annaðhvort 30 mg, 50 mg eða 70 mg og gefinn var eftir 8 klst. föstu yfir nótt.  $T_{max}$  fyrir lisdexamfetamíntvímesýlat var um það bil 1 klst. Sýnt var fram á línuleg lyfjahvörf dexamfetamíns eftir stakan skammt af lisdexamfetamíntvímesýlati til inntöku á skammtabilinu 30 mg til 70 mg hjá börnum á aldrinum 6 til 12 ára.

AUC og  $C_{max}$  dexamfetamíns sem jöfnuð voru fyrir þyngd/skammt voru 22% og 12% lægri hjá fullorðnum konum en körlum á 7. degi eftir að skammturinn 70 mg/dag af lisdexamfetamíni hafði verið gefinn í 7 daga. AUC og  $C_{max}$  gildi sem jöfnuð voru fyrir þyngd/skammt voru þau sömu hjá stúlkum og drengjum eftir staka 30–70 mg skammta.

Engin uppsöfnun dexamfetamíns kom fram við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum og engin uppsöfnun lisdexamfetamíntvímesýlats kom fram eftir skömmtun einu sinni á dag í 7 daga samfleytt.

### Umbrot

Lisdexamfetamíntvímesýlati er breytt í dexamfetamín og l-lýsín, sem á sér stað fyrst og fremst með umbrotum í blóði vegna vatnsrofsvirkni rauðra blóðkorna. Rauð blóðkorn hafa mikla getu til umbrota

Lísdexamfetamíns þar sem *in vitro* gögn sýndu fram á að verulegt vatnsrof á sér stað, jafnvel við lítið blóðkornahlutfall. Lísdexamfetamín umbrotnar ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma.

Amfetamín er oxað í 4. stöðu á bensenhringnum til að mynda 4-hýdroxýamfetamín, eða á hliðarkeðju  $\alpha$ - eða  $\beta$ -kolefna til að mynda alfavýdroxýamfetamín eða norefedrín, í sömu röð. Norefedrín og 4-hýdroxýamfetamín eru bæði virk og þau eru síðan oxuð til að mynda 4-hýdroxýnorefedrín. Alfavýdroxýamfetamín gengst undir amínósviptingu til að mynda fenýlasetón, sem á endanum myndar bensósýru og glúkúróníð þess sem og tilsvarendi afleiðu glýsíns, hippúrinsýru. Þrátt fyrir að ensímin sem taka þátt í umbrotum amfetamíns hafi ekki verið skýrt skilgreind er þekkt að CYP2D6 tekur þátt með myndun 4-hýdroxýamfetamíns.

### Brotthvarf

Eftir að 6 heilbrigðir þátttakendur fengu 70 mg skammt af geislamerktu lísdexamfetamíntvímesýlati til inntöku endurheimtist u.þ.b. 96% af geislavirkni inntekna skammtsins í þvagi og aðeins 0,3% í saur á 120 klst. tímabili. Af geislavirkninni sem endurheimtist í þvagi var 42% af skammtinum tengt amfetamíni, 25% hippúrinsýru og 2% var óbreytt lísdexamfetamín. Plasmaþéttni óbreytts lísdexamfetamíns er lítil og skammvinn og er almennt ekki mælanleg 8 klst. eftir gjöf. Helmingunartími brotthvarfs lísdexamfetamíns í plasma reyndist yfirleitt að meðaltali minni en ein klukkustund í rannsóknum á lísdexamfetamíntvímesýlati hjá sjálfboðaliðum. Helmingunartími dexamfetamíns er 11 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvörf dexamfetamíns, metin miðað við úthreinsun, eru sambærileg hjá börnum (á aldrinum 6 til 12 ára) og unglingum (á aldrinum 13 til 17 ára) með ADHD og heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum þegar leiðrétt hefur verið fyrir líkamsþyngd.

Altæk útsetning dexamfetamíns er sambærileg hjá körlum og konum sem fá sama skammt ef miðað er við mg/kg líkamsþyngdar.

Formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum m.t.t. kynþáttar hafa ekki verið gerðar. Engin merki eru um áhrif kynþáttar á lyfjahvörf dexamfetamíns.

Í lyfjavarfarannsókn á 40 einstaklingum (skipt niður eftir nýrnastarfsemi, 8 einstaklingar í hverjum eftirtalinna hópa: eðlileg nýrnastarfsemi, væg skerðing, miðlungsmikil skerðing, alvarleg skerðing og nýrnasjúkdómur á lokastigi) minnkaði úthreinsun dexamfetamíns úr 0,7 l/klst./kg hjá heilbrigðum einstaklingum í 0,4 l/klst./kg hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði 15 til <30 ml/mín. 1,73 m<sup>2</sup> eða kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.).

Í rannsókn á 47 einstaklingum á aldrinum 55 ára eða eldri var úthreinsun dexamfetamíns u.þ.b. 0,7 l/klst./kg hjá sjúklingum 55 til 74 ára og 0,55 l/klst./kg hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Þetta er örli til minnkun samanborið við yngri fullorðna einstaklinga (u.þ.b. 1 l/klst./kg fyrir einstaklinga á aldrinum 18 til 45 ára).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar rannsóknir á misnotkunarhneigð gefa til kynna að lísdexamfetamíntvímesýlat geti valdið huglægum áhrifum hjá rottum og öpum sem eru sambærileg þeim sem fram koma með dexamfetamíni sem virkar örvandi á miðtaugakerfið, en þau koma seint fram og eru skammvinn á meðan umbunaráhrifin sem fram komu í rannsóknum hjá þeim sem gefa sér lyfið sjálfir eru lægri en þau sem fram koma með metýlfenídati eða kókaíni.

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta voru helstu niðurstöðurnar breytingar á hegðun, eins og aukin virkni sem er dæmigerð fyrir gjöf á örvandi lyfjum, með tilheyrandi lækkun á þyngd, vexti og fæðuinntekt, sem talin er vera afleiðing af óhóflegri lyfjafræðilegri svörum.

Lísdexamfetamíntvímesýlat olli ekki eiturverkunum á erfðaeftni þegar það var prófað *in vitro* með Ames-prófi, eitlaæxlisgreiningu hjá músum eða *in vivo* með beinmergssmákjarnaprófi hjá músum.



Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lisdexamfetamíntvímesýlats. Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsóknum þar sem *d*-, *l*-amfetamín (handhverfuhlutfall 1:1) var gefið músum og rottum með fæði í 2 ár í skömmtum sem voru allt að 30 mg/kg/dag hjá karlkyns músum, 19 mg/kg/dag hjá kvenkyns músum og 5 mg/kg/dag hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Lisdexamfetamíntvímesýlat hafði engin áhrif á fósturþroska eða lifun þegar það var gefið ungafullum rottum til inntöku í skömmtum sem voru allt að 40 mg/kg/dag og kanínum við skammta sem voru allt að 120 mg/kg/dag.

Engar aukaverkanir komu fram á þroska miðtaugakerfis eða starfsemi æxlunarfæra eftir gjöf endurtekinna skammta lisdexamfetamíntvímesýlats hjá ungum rottum og hundum.

Amfetamín (*d*- til *l*-handhverfuhlutfall 3:1) hafði ekki neikvæð áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum við skammta sem voru allt að 20 mg/kg/dag. Fjöldi rannsókna á nagdýrum benda til þess að útsetning fyrir amfetamíni (*d*- eða *d,l*-) fyrir fæðingu eða snemma eftir fæðingu í skömmtum sem eru sambærilegir við klíniska skammta getur leitt til langtíma taugaefnafræðilegra og hegðunartengdra breytinga. Hegðunartruflanir sem greint hefur verið frá eru m.a. skerðing á námshæfni og minni, breytt hreyfivirkni og breytingar á kynstarfsemi. Sambærilegar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á lisdexamfetamíntvímesýlati.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi.

Kroskarmellósanatríum.

Magnesíumsterat.

#### Hylkisskel

Matarlím.

Títantvíoxíð (E171)

Svart blek: Shellac, própýlenglýkól, svart járnoxíð og kalíumhýdroxíð.

#### *Litarefni í hylkisskel:*

30 mg: Gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172).

50 mg: Indígótín (E132).

70 mg: Gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), indígótín (E132).

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Háþéttni pólýetýlenglas.

Pakkningastærðir: 10 eða 30 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/22/099/01-03

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. febrúar 2023.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

13. nóvember 2023.