

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dexhility 20 mg harde kapsler  
Dexhility 30 mg harde kapsler  
Dexhility 40 mg harde kapsler  
Dexhility 50 mg harde kapsler  
Dexhility 60 mg harde kapsler  
Dexhility 70 mg harde kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

20 mg: Hver kapsel inneholder 24,4 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 20 mg lisdeksamfetamindimesilat og 5,9 mg deksamfetamin.

30 mg: Hver kapsel inneholder 36,6 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 30 mg lisdeksamfetamindimesilat og 8,9 mg deksamfetamin.

40 mg: Hver kapsel inneholder 48,8 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 40 mg lisdeksamfetamindimesilat og 11,9 mg deksamfetamin.

50 mg: Hver kapsel inneholder 61,0 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 50 mg lisdeksamfetamindimesilat og 14,8 mg deksamfetamin.

60 mg: Hver kapsel inneholder 73,2 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 60 mg lisdeksamfetamindimesilat og 17,8 mg deksamfetamin.

70 mg: Hver kapsel inneholder 85,4 mg lisdeksamfetamindiadipat tilsvarende 70 mg lisdeksamfetamindimesilat og 20,8 mg deksamfetamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, hard.

20 mg: lysebrune, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca. 16 mm lang, merket med '20' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt med hvitt til off-white pulver.

30 mg: rosa, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca. 16 mm lang, merket med '30' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt med hvitt til off-white pulver.

40 mg: mørk grønn, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca. 16 mm lang, merket med '40' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt hvitt til off-white pulver.

50 mg: lyseblå, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca. 16 mm lang, merket med '50' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt med hvitt til off-white pulver.

60 mg: turkisblå, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca. 16 mm lang, merket med '60' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt med hvitt til off-white pulver.

70 mg: brune, ugjennomsiktige, harde kapsler, ca 16 mm lang, merket med '70' på nedre del og 'LI' på øvre del i svart blekk, fylt med hvitt til off-white pulver.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Dexhility er indisert som del av et omfattende behandlingsprogram hos barn fra og med 6 år med hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) når respons på tidligere metylfenidatbehandling ikke anses som klinisk tilstrekkelig.

Dexhility er også indisert som del av et omfattende behandlingsprogram for hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) hos voksne med underliggende symptomer på ADHD i barndommen.

Behandlingen skal gjøres under tilsyn av en spesialist innen atferdsforstyrrelser hos barn, ungdommer og/eller voksne. Diagnosen skal stilles i henhold til gjeldende DSM-kriteriene eller ICD-retningslinjene, og bør være basert på fullstendig anamnese og evaluering av pasienten. Diagnosen kan ikke stilles bare på grunnlag av ett eller flere symptomer.

Hos voksne er det påkrevd med symptomer på ADHD som allerede forelå i barndommen og kan bekreftes retrospektivt (i henhold til pasientens journal eller, hvis ikke tilgjengelig, ved hjelp av relevante og strukturerte instrumenter eller intervjuer). Basert på klinisk vurdering skal pasienten ha ADHD av minst moderat alvorlighetsgrad som vist ved minst moderat funksjonshemming i to eller flere situasjoner (for eksempel sosialt, akademisk og/eller arbeidsrelatert funksjonsevne), som påvirker flere aspekter av et individs liv.

Den spesifikke etiologien til dette syndromet er ukjent, og det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test. For å kunne stille en adekvat diagnose, må det brukes medisinske og spesialiserte psykologiske, pedagogiske og sosiale ressurser.

Et omfattende behandlingsprogram omfatter vanligvis psykologiske, opplærings-, atferds-, arbeidsrelatert og sosiale tiltak, i tillegg til eventuell farmakoterapi. Målet er å stabilisere pasienten med et atferdssyndrom som kjennetegnes ved symptomer som kan omfatte en kronisk sykdomshistorie med konsentrasjonssvikt, distraherbarhet, følelsesmessig ustabilitet, impulsivitet, moderat til alvorlig hyperaktivitet, mindre nevrologiske tegn og EEG-avvik. Evne til læring kan være svekket, men ikke nødvendigvis (for pediatriske pasienter).

Dexhility er ikke indisert hos alle pasienter med ADHD og avgjørelsen om å bruke av legemidlet må ta hensyn til pasientens profil, inkludert en grundig vurdering av symptomenes alvorlighetsgrad og kronisitet, potensial for misbruk, feilbruk eller avvikende bruk og klinisk respons på eventuell tidligere farmakoterapi for behandling av ADHD.

Riktig tilrettelegging av opplæring er essensielt (for pediatriske pasienter), og psykososial intervensjon er vanligvis nødvendig. Dexhility bør alltid brukes på denne måten i henhold til godkjent indikasjon.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen skal initieres under tilsyn av en egnet spesialist innen atferdsforstyrrelser.

#### Utredning før behandling

Før forskrivning er det nødvendig å gjøre en baseline-evaluering av pasientens kardiovaskulære status, inkludert blodtrykk og puls. En omfattende anamnese bør dokumentere samtidig bruk av andre legemidler, tidligere og eksisterende komorbiditet med somatiske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiebakgrunn vedrørende plutselig hjertedød/uforklarlig død og nøyaktig registrering av høyde og vekt før behandling. Hos barn bør høyde og vekt registreres i et vekstskjema (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Som med andre stimulerende legemidler bør potensialet for misbruk, feil bruk eller avvikende bruk av Dexhility vurderes før forskrivning (se pkt. 4.4).

### Fortløpende oppfølging

Vekst (barn), psykiatrisk og kardiovaskulær status bør overvåkes kontinuerlig (se også pkt. 4.4).

- Blodtrykk og puls bør registreres ved hver dosejustering og minst hver sjettede måned. Hos barn bør dette registreres i et persentilskjema.
- Hos barn: høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver sjettede måned i et vekstskjema.
- Vekt bør registreres regelmessig hos voksne.
- Utvikling av *de novo* eller forverring av underliggende psykiatriske lidelser bør følges opp ved hver dosejustering og deretter minst hver sjettede måned og ved hvert besøk.

Pasienter bør overvåkes for risiko for avvikende bruk, feil bruk og misbruk av Dexhility.

### Dosering

Doseringen bør individualiseres ut fra pasientens terapeutiske behov og respons. Nøyte dosetitrering er nødvendig ved oppstart av behandling med Dexhility.

Startdosen er 30 mg tatt én gang daglig om morgenen. Dersom legen mener at en lavere startdose er egnet, kan pasienter starte behandlingen med 20 mg én gang daglig om morgenen.

Dosen kan økes med 10 eller 20 mg ca. én gang i uken. Dexhility skal gis oralt i laveste effektive dose.

Maksimal anbefalt dose er 70 mg/døgn. Høyere doser er ikke undersøkt.

Behandlingen må avbrytes hvis symptomene ikke bedres etter dosejustering over en periode på 1 måned. Dersom det oppstår en paradoksal forverring av symptomene eller andre uutholdelige bivirkninger, bør dosen reduseres eller avbrytes.

### Administrasjonsmåte

Dexhility kan tas med eller uten mat.

Dexhility kan svelges hel, eller kapselen kan åpnes og hele innholdet tømme ut og blandes med myk mat som yoghurt eller i et glass vann eller appelsinjuice. Dersom innholdet omfatter kompakt pulver, kan det brukes en skje til å bryte opp pulvere i myk mat eller væske. Innholdet skal omrøres til det er helt dispergert. Pasienten skal innta hele blandingen av myk mat eller væske omgående, den skal ikke oppbevares. Virkestoffet løses helt opp når det er dispergert, men en film inneholdende inaktive innholdsstoffer kan være igjen i glasset eller beholderen etter at innholdet er inntatt.

Pasienten skal ikke ta mindre enn én kapsel per dag, og en kapsel skal ikke deles.

Dersom en dose glemmes, kan dosering med Dexhility gjenopptas neste dag. Ettermiddagsdoser bør unngås på grunn av fare for søvnløshet.

## Langtidsbruk

Farmakologisk behandling av ADHD kan være påkrevd i lange perioder. Legen som velger å bruke Dexhility i lengre perioder (over 12 måneder) bør revurdere nytten av Dexhility minst én gang i året, og overveie prøveperioder uten behandling for å vurdere hvordan pasienten fungerer uten farmakoterapi, fortrinnsvis i skoleferier.

## Eldre

Data er begrenset hos eldre pasienter; derfor kreves en grundig evaluering før behandling og kontinuerlig overvåking av blodtrykk og kardiiovaskulær status (se pkt. 4.3 og 4.4). Eldre har nedsatt deksamfetamin-clearance. Dosejustering kan derfor være nødvendig (se pkt. 5.2).

## Barn under 6 år

Dexhility bør ikke brukes til barn under 6 år. Sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

## Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Som følge av redusert clearance hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til < 30 l/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 30 ml/minutt) bør maksimaldosen ikke overskride 50 mg/døgn. Ytterligere dosereduksjon bør vurderes hos dialysepasienter. Lisdexamfetamin og dexamfetamin er ikke dialyserbare.

## Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor sympatomimetiske aminer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller mindre enn 14 dager etter behandling med MAO-hemmere (kan medføre hypertensiv krise, se pkt. 4.5).

Hypertyreose eller tyreotoksikose.

Urotilstander.

Symptomatisk kardiiovaskulær sykdom.

Langkommen arteriosklerose.

Moderat til alvorlig hypertensjon.

Glaukom.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Misbruk og avhengighet

Stimulerende legemidler, inkludert Dexhility, har et potensiale for misbruk, feil bruk, avhengighet eller avvikende ikke-terapeutisk bruk som leger bør vurdere ved forskrivning av dette legemidlet. Risikoen for feil bruk kan være større hos voksne (særlig unge voksne) enn hos barn. Stimulerende legemidler bør forskrives med forsiktighet til pasienter med tidligere stoffmisbruk eller -avhengighet.

Misbruk av amfetaminer kan føre til toleranse og psykologisk avhengighet med varierende grad av unormal atferd. Symptomer på amfetaminmisbruk kan blant annet være dermatoser, søvnløshet,

irritabilitet, hyperaktivitet, emosjonell labilitet og psykose. Abstinenssymptomer som utmattelse (fatigue) og depresjon er rapportert.

Omsorgspersoner og/eller pasienter bør informeres om riktig oppbevaring og kassering av ubrukt legemiddel for å hindre at legemidlet kommer på avveie (f.eks. gjennom venner og slektninger)

### Kardiovaskulære bivirkninger

#### *Plutselig død hos pasienter med underliggende strukturelle hjertefeil eller andre alvorlige hjerteproblemer*

Barn og ungdom: Plutselig død er rapportert hos barn og ungdom som tar sentralstimulerende legemidler, inkludert de med strukturelle hjertefeil eller andre alvorlige hjerteproblemer. Selv om alvorlige hjerteproblemer alene innebærer en økt risiko for plutselig død, bør stimulerende legemidler vanligvis ikke brukes til barn eller ungdom med kjente alvorlige strukturelle hjertefeil, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller andre alvorlige hjerteproblemer som kan gi økt følsomhet for sympatomimetiske effekter av stimulerende legemidler.

Voksne: Plutselig død, slag og hjerteinfarkt er rapportert hos voksne som tar stimulerende legemidler i vanlige doser mot ADHD. Selv om stimulerende legemidlers rolle hos voksne også er ukjent, har voksne større sannsynlighet enn barn for å ha alvorlige strukturelle hjertefeil, kardiomyopati, alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, koronarsykdom eller andre alvorlige hjerteproblemer. Voksne med slike hjertefeil bør vanligvis ikke behandles med stimulerende legemidler.

#### *Hypertensjon og andre kardiovaskulære lidelser*

Stimulerende legemidler gir en liten økning i gjennomsnittlig blodtrykk (ca. 2-4 mmHg) og gjennomsnittlig hjertefrekvens (ca. 3-6 slag i minuttet), og enkelte personer kan ha større økninger. Selv om de gjennomsnittlige endringene alene ikke forventes å ha kortsiktige konsekvenser, bør alle pasienter overvåkes for større endringer i hjertefrekvens og blodtrykk. Forsiktighet er indisert ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres av økning i blodtrykk eller hjertefrekvens, f.eks. underliggende hypertensjon, hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt eller ventrikkelarytmi.

Lisdeksamfetamin har vist seg å forlenge QTc-intervallet hos noen pasienter. Det bør gis med forsiktighet til pasienter med forlenget QTc-intervall, til pasienter behandlet med legemidler som påvirker QTc-intervallet, eller til pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Bruk av Dexhility er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk kardiovaskulær sykdom, samt hos pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (se pkt. 4.3). Siden forekomsten av hypertensjon øker med økende alder, kreves det kontinuerlig overvåking av blodtrykk og kardiovaskulær status under behandling (se avsnitt 4.2).

#### *Kardiomyopati*

Kardiomyopati er rapportert ved kronisk amfetaminbruk. Det er også rapportert med legemidler som inneholder lisdeksamfetamin.

#### *Vurdering av kardiovaskulær status hos pasienter som behandles med stimulerende legemidler*

For alle pasienter som vurderes for behandling med stimulerende legemidler bør det tas opp grundig anamnese (inkludert vurdering av familiebakgrunn vedrørende plutselig død eller ventrikkelarytmi) og foretas legeundersøkelse for å avdekke hjertesykdom. Det bør gjøres ytterligere hjerteundersøkelser ved indikasjon på slik sykdom (f.eks. elektrokardiogram eller ekkokardiogram). Pasienter som utvikler

symptomer som brystmerter ved anstrengelse, uforklarlig synkope eller andre symptomer som indikerer hjertesykdom under behandling med stimulerende legemidler, bør omgående gjennomgå en hjerteundersøkelse.

### Psykiatriske bivirkninger

#### *Underliggende psykose*

Bruk av stimulerende legemidler kan forverre symptomer på atferdsforstyrrelser og tankeforstyrrelser hos pasienter med underliggende psykotiske lidelser.

#### *Bipolar sykdom*

Spesiell forsiktighet bør utvises ved bruk av stimulerende legemidler til behandling av ADHD-pasienter med samtidig bipolar lidelse, på grunn av mulighet for utløsning av en blandet/manisk episode hos slike pasienter. Før oppstart av behandling med et stimulerende legemiddel bør pasienter med samtidige depressive symptomer utredes for å avgjøre om de har risiko for bipolar lidelse. En slik utredning bør omfatte en detaljert psykiatrisk anamnese, inkludert familiebakgrunn vedrørende selvmord, bipolar lidelse og depresjon.

#### *Utvikling av nye psykotiske eller maniske symptomer*

Behandlingsrelaterte psykotiske eller maniske symptomer, f.eks. hallusinasjoner, vrangforestillinger eller mani hos barn og ungdom uten tidligere psykotisk sykdom eller mani, kan forårsakes av stimulerende legemidler i vanlige doser. Dersom det oppstår slike symptomer bør det vurderes om stimulerende legemidler kan være en mulig årsak, og om seponering av behandlingen kan være nødvendig.

#### *Aggresjon*

Aggressiv atferd eller fiendtlighet observeres ofte hos barn og ungdom med ADHD, og er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av visse legemidler indisert til behandling av ADHD, inkludert lisdexsamfetamin. Stimulerende legemidler kan medføre aggressiv atferd eller fiendtlighet. Pasienter som begynner med ADHD-behandling bør overvåkes for utvikling eller forverring av aggressiv atferd eller fiendtlighet.

#### *Tics*

Stimulerende legemidler er rapportert å forverre motoriske og vokale tics og Tourettes syndrom. Klinisk utredning for tics og Tourettes syndrom hos barn og deres familier bør derfor foretas før bruk av stimulerende legemidler.

### Langtids veksthemming (høyde og vekt)

#### *Hos barn og unge i alderen 6 til 17 år*

Stimulerende legemidler har vært forbundet med forsinket vektøkning og redusert høydevekst. Vekst bør overvåkes under behandling med stimulerende legemidler, og det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke vokser eller legger på seg som forventet. Høyde, vekt og appetitt bør registreres minst hver 6. måned.

I en kontrollert studie med pasienter i alderen 6 til 17 år var gjennomsnittlig (SD) endring i kroppsvekt etter syv uker -2,35 (2,084) kg for lisdexsamfetamin, +0,87 (1,102) kg for placebo og -1,36 (1,552) kg for metylfenidathydroklorid.

## *Hos voksne*

Stimulerende legemidler har vært forbundet med vekttap. Vekt bør følges under behandling med stimulerende legemidler, og det kan være nødvendig å avbryte behandlingen hos pasienter som mister vekt.

### Krampeanfall

Det foreligger visse kliniske holdepunkter for at stimulerende legemidler kan senke krampeterskelen hos pasienter med en anamnese med krampeanfall, hos pasienter med tidligere EEG-avvik uten anfall og i svært sjeldne tilfeller hos pasienter uten tidligere krampeanfall eller EEG-holdepunkter for krampeanfall. Ved utvikling eller forverring av krampeanfall bør legemidlet seponeres.

### Synsforstyrrelser

Akkommodasjonsvansker og tåkesyn er rapportert ved behandling med stimulerende legemidler.

### Forskrivning og utlevering

For å begrense risikoen for at pasienten overdoserer bør minste mulige pakningsstørrelse av Dexhility forskrives eller utleveres.

### Bruk sammen med andre sympatomimetika

Dexhility bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker andre sympatomimetika (se pkt. 4.5).

### Dexhility inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### *In vitro* enzymhemming

Lisdeksamfetamindimesylat var ikke en *in vitro*-inhibitor av de større humane CYP450-isoformene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) i humane hepatiske mikrosomale suspensjoner, og var ikke en *in vitro*-inducer av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 i dyrkede ferske humane hepatocytter. Lisdeksamfetamindimesylat var ikke et *in vitro*-substrat for P-gp i MDCKII-celler eller en *in vitro*-inhibitor av P-gp i Caco-2-celler og er derfor sannsynligvis ikke involvert i kliniske interaksjoner med legemidler som transporteres av P-gp-pumpen. En human *in vivo*-studie av lisdeksamfetamindimesylat førte ikke til en klinisk betydningsfull påvirkning på farmakokinetikken til legemidler som ble metabolisert av CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 eller CYP3A.

### Legemidler hvor blodnivå kan påvirkes av lisdeksamfetamin

Guanfacin med forlenget frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte bruk av guanfacin med forlenget frisetting i kombinasjon med lisdeksamfetamin en 19 % økning i guanfacins maksimale plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ), mens eksponeringen (areal under kurven, AUC) økte med 7 %. Disse små endringene forventes ikke å være av klinisk betydning. I denne studien ble det ikke observert noen effekt på deksamfetamineksponeringen etter samtidig bruk av guanfacin med forlenget frisetting og lisdeksamfetamindimesylat.

Venlafaksin med forsinket frisetting: I en legemiddelinteraksjonsstudie medførte bruk av 225 mg venlafaksin med forsinket frisetting, et CYP2D6-substrat, i kombinasjon med 70 mg lisdeksamfetamindimesilat en 9 % reduksjon i  $C_{max}$  og 17 % reduksjon i AUC for den primære aktive metabolitten o-desmetylvenlafaksin og en 10 % økning i  $C_{max}$  og 13 % økning i AUC for venlafaksin. Deksamfetamin kan være en svak CYP2D6-hemmer. Lisdeksamfetamin har ingen effekt på AUC og  $C_{max}$  for venlafaksin og o-desmetylvenlafaksin samlet. Disse små endringene forventes ikke å være av klinisk betydning. I denne studien ble det ikke observert noen effekt på deksamfetamineksponeringen etter samtidig bruk av venlafaksin med forsinket frisetting og lisdeksamfetamindimesylat.

### Legemidler og tilstander som endrer pH i urin og påvirker amfetamins urinutskillelse og halveringstid

Asorbinsyre og andre legemidler og tilstander (tiaziddiuretika, kosthold med høyt innhold av animalske proteiner, diabetes, respiratorisk acidose), som øker surhetsgraden i urinen, øker urinutskillelsen og reduserer halveringstiden for amfetamin. Natriumbikarbonat og andre legemidler og tilstander (kosthold med høyt innhold av frukt og grønnsaker, urinveisinfeksjoner og oppkast), som alkaliserer urinen, reduserer urinutskillelsen og øker halveringstiden til amfetamin.

### Monoaminoksidasehemmere

Amfetamin bør ikke gis under eller de første 14 dagene etter administrasjon av monoaminoksidase (MAO)-hemmere, fordi det kan øke frisettingen av noradrenalin og andre monoaminer. Dette kan medføre sterk hodepine og andre tegn på hypertensiv krise. Det kan oppstå forskjellige toksiske, nevrologiske effekter og malign hyperpyreksi, av og til med fatalt utfall (se pkt. 4.3).

### Serotonerge legemidler

Serotonergt syndrom har oppstått i sjeldne tilfeller i forbindelse med bruk av amfetaminer som lisdeksamfetamin når de gis sammen med serotonerge legemidler, inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er). Det er også rapportert i forbindelse med overdose av amfetaminer, inkludert lisdeksamfetamin (se pkt. 4.9).

### Legemidler med effekt som kan reduseres av amfetamin

Antihypertensiva: Amfetamin kan redusere effekten av guanetidin eller andre antihypertensiva.

### Legemidler med effekt som kan forsterkes av amfetamin

Amfetamin forsterker den analgetiske effekten til narkotiske analgetika.

### Legemidler som kan redusere amfetamins effekt

Klorpromazin: Klorpromazin blokkerer dopamin- og noradrenalinreseptorer, og hemmer dermed amfetamins sentralstimulerende effekter.

Haloperidol: Haloperidol blokkerer dopaminreseptorer, og hemmer dermed amfetamins sentralstimulerende effekter.

Litiumkarbonat: Amfetamins anorektiske og stimulerende effekter kan hemmes av litiumkarbonat.

### Bruk sammen med alkohol

Det foreligger begrensede data vedrørende en mulig interaksjon med alkohol.

## Interaksjoner med legemiddel/laboratorieprøver

Amfetamin kan forårsake en signifikant økning i plasmanivå av kortikosteroider. Denne økningen er størst om kvelden. Amfetamin kan interferere med steroidbestemmelser i urin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Deksamfetamin, lisdeksamfetamins aktive metabolitt, passerer placenta. Data fra en kohortstudie med totalt ca. 5570 graviditeter eksponert for amfetamin i første trimester antyder ikke en økt risiko for medfødte misdannelser. Data fra en annen kohortstudie med ca. 3100 graviditeter eksponert for amfetamin under de første 20 ukene av graviditeten, antyder en økt risiko for svangerskapsforgiftning og prematur fødsel. Nyfødte eksponert for amfetamin under graviditeten kan få abstinenssymptomer.

I reproduksjonsstudier på dyr hadde lisdeksamfetamin ingen effekt på embryo/fosterutvikling eller overlevelse når det ble gitt oralt til drektige rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Administrasjon av lisdeksamfetamin til juvenile rotter var forbundet med reduserte vekstmålinger ved klinisk relevant eksponering.

Legen bør diskutere behandling med Dexhility med kvinnelige pasienter som har fått menstruasjon. Dexhility skal kun brukes under graviditet dersom mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret.

#### Amming

Amfetamin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dexhility bør ikke brukes ved amming.

#### Fertilitet

Effektene av lisdeksamfetamindimesilat på fertilitet og tidlig fosterutvikling har ikke blitt undersøkt i reproduksjonsstudier hos dyr. Amfetamin har ikke vist skadelige effekter på fertilitet i en dyrestudie på rotter (se pkt. 5.3). Effektene av lisdeksamfetamindimesilat på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dexhility kan forårsake svimmelhet, døsighet og synsforstyrrelser, inkludert akkommodasjonsvansker og tåkesyn. Dette kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot disse mulige bivirkningene, og informeres om at de bør unngå potensielt farlige aktiviteter som kjøring eller bruk av maskiner, dersom de påvirkes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger observert ved behandling med lisdeksamfetamin gjenspeiler hovedsakelig bivirkninger som vanligvis er forbundet med bruk av stimulerende legemidler. Svært vanlige bivirkninger omfatter redusert appetitt, søvnløshet, munntørhet, hodepine, smerter i øvre del av magen og vekttap.

#### Bivirkningstabell

Følgende tabell presenterer alle bivirkninger basert på kliniske studier og spontanrapportering.

Følgende definisjoner gjelder for frekvensterminologien som heretter brukes:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

En stjerne (\*) indikerer at ytterligere informasjon for den aktuelle bivirkningen angis nedenfor tabellen.

| Organklasser  | Bivirkning                   | Barn (6 til 12 år) | Ungdom (13 til 17 år) | Voksne         |
|---|------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                | Anafylaktisk reaksjon        | Ikke kjent         | Ikke kjent            | Ikke kjent     |
|   | Overfølsomhet                | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> | Redusert appetitt            | Svært vanlige      | Svært vanlige         | Svært vanlige  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        | *Søvnløshet                  | Svært vanlige      | Svært vanlige         | Svært vanlige  |
|   | Agitasjon                    | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Vanlige        |
|   | Angst                        | Mindre vanlige     | Vanlige               | Vanlige        |
|   | Logoré                       | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Redusert libido              | Ikke relevant      | Ikke rapportert       | Vanlige        |
|   | Depresjon                    | Mindre vanlige     | Vanlige               | Mindre vanlige |
|   | Tics                         | Vanlige            | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Affektlabilitet              | Vanlige            | Mindre vanlige        | Vanlige        |
|   | Dysfori                      | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Eufori                       | Ikke kjent         | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Psykomotorisk hyperaktivitet | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Vanlige        |
|   | Bruksisme                    | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Vanlige        |
|   | Dermatillomani               | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Psykotiske episoder          | Ikke kjent         | Ikke kjent            | Ikke kjent     |
|   | Mani                         | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |
|   | Hallusinasjon                | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Ikke kjent     |
|   | Aggresjon                    | Vanlige            | Mindre vanlige        | Ikke kjent     |
|   | Forverret Tourettes syndrom  | Ikke kjent         | Ikke kjent            | Ikke kjent     |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                       | Hodepine                     | Svært vanlige      | Svært vanlige         | Svært vanlige  |
|   | Svimmelhet                   | Vanlige            | Vanlige               | Vanlige        |
|   | Rastløshet                   | Mindre vanlige     | Vanlige               | Vanlige        |
|   | Skjelving                    | Mindre vanlige     | Vanlige               | Vanlige        |
|   | Søvnighet                    | Vanlige            | Vanlige               | Mindre vanlige |
|   | Krampeanfoll                 | Ikke kjent         | Ikke kjent            | Ikke kjent     |
|   | Dyskinesi                    | Mindre vanlige     | Mindre vanlige        | Mindre vanlige |

| System/Organklasse   | Bivirkning                | Barn (6 til 12 år)  | Ungdom (13 til 17 år) | Voksne              |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|  | Dysgeusi                  | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Mindre vanlige      |
|  | Synkope                   | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Mindre vanlige      |
| <b>Øyesykdommer</b>  | Tåkesyn                   | Mindre vanlige      | Frekvens ikke kjent   | Mindre vanlige      |
|  | Mydriasis                 | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Ikke kjent          |
| <b>Hjertesykdommer</b>   | Takykardi                 | Vanlige             | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Hjertebank                | Mindre vanlige      | Vanlige               | Vanlige             |
|  | QTc-forlengelse           | Frekvens ikke kjent | Frekvens ikke kjent   | Frekvens ikke kjent |
|  | Kardiomyopati             | Frekvens ikke kjent | Mindre vanlige        | Frekvens ikke kjent |
| <b>Karsykdommer</b>  | Raynauds fenomen          | Mindre vanlige      | Frekvens ikke kjent   | Frekvens ikke kjent |
|  | Epistaksis                | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Mindre vanlige      |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    | Dyspné                    | Mindre vanlige      | Vanlige               | Vanlige             |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | Munntørret                | Vanlige             | Vanlige               | Svært vanlige       |
|  | Diaré                     | Vanlige             | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Forstoppelse              | Vanlige             | Mindre vanlige        | Vanlige             |
|  | Smerter i øvre abdomen    | Svært vanlige       | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Kvalme                    | Vanlige             | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Oppkast                   | Vanlige             | Vanlige               | Mindre vanlige      |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           | *Eosinofil hepatitt       | Frekvens ikke kjent | Frekvens ikke kjent   | Frekvens ikke kjent |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | Hyperhidrose              | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Vanlige             |
|  | Urtikaria                 | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Mindre vanlige      |
|  | Utslett                   | Vanlige             | Mindre vanlige        | Mindre vanlige      |
|  | *Angioødem                | Ikke kjent          | Ikke kjent            | Ikke kjent          |
|  | *Stevens-Johnsons syndrom | Ikke kjent          | Ikke kjent            | Ikke kjent          |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                | Erektildysfunksjon        | Ikke relevant       | Mindre vanlige        | Vanlige             |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Brystsmerter              | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Vanlige             |
|  | Irritabilitet             | Vanlige             | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Fatigue                   | Vanlige             | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Nervøsitet                | Mindre vanlige      | Vanlige               | Vanlige             |
|  | Feber                     | Vanlige             | Vanlige               | Mindre vanlige      |
| <b>Undersøkelser</b>   | Økt blodtrykk             | Mindre vanlige      | Mindre vanlige        | Vanlige             |
|  | *Vekttap                  | Svært vanlige       | Svært vanlige         | Vanlige             |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Søvnløshet*

Omfatter søvnløshet, innsøvningsvansker, intermediær søvnløshet og terminal søvnløshet.

### *Vekttap*

I en 4 ukers kontrollert studie med lisdexsamfetamindimesilat hos barn i alderen 6 til 12 år, var gjennomsnittlig vekttap fra baseline til endepunkt 0,4, 0,9 og 1,1 kg hos pasienter som fikk henholdsvis 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdexsamfetamindimesilat, sammenlignet med 0,5 kg vektøkning hos pasienter som fikk placebo. Høyere doser var forbundet med større vekttap ved 4 ukers behandling. Tett oppfølging av vekt hos barn i alderen 6 til 12 år som fikk lisdexsamfetamindimesilat i 12 måneder, indikerer at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke hele året) reduserer veksthastigheten målt som kroppsvekt, vist som en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -13,4 i løpet av 1 år. Gjennomsnittlige persentiler ved baseline (n=271) og etter 12 måneder (n=146) var henholdsvis 60,9 og 47,2.

I en 4 ukers kontrollert studie med lisdexsamfetamindimesilat hos ungdom i alderen 13 til 17 år, var gjennomsnittlig vekttap fra baseline til endepunkt 1,2, 1,9 og 2,3 kg hos pasienter som fikk henholdsvis 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdexsamfetamindimesilat, sammenlignet med 0,9 kg vektøkning hos pasienter som fikk placebo. Tett oppfølging av vekt hos ungdom i alderen 13 til 17 år som fikk lisdexsamfetamindimesilat i 12 måneder, indikerer at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke hele året) reduserer veksthastigheten målt som kroppsvekt, vist som en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -6,5 i løpet av 1 år. Gjennomsnittlige persentiler ved baseline (n=265) og etter 12 måneder (n=156) var henholdsvis 66,0 og 61,5.

Hos barn og ungdom (mellom 6 og 17 år) som fikk lisdexsamfetamindimesilat gjennom to år, antyder nøye overvåking av vekten at konsistent medisinerings (dvs. behandling i 7 dager per uke gjennom de to årene) førte til forsinket vekst målt ved kroppsvekt. Hos barn og ungdom var gjennomsnittlig vektpercentil og standardavvik (SD) ved baseline (n=314) og 24 måneder (uke 104, n=189) henholdsvis 65,4 (SD 27,11) og 48,2 (SD 29,94). Alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil over 2 år var -16,9 (SD 17,33).

I en kontrollert klinisk studie med lisdexsamfetamindimesilat hos barn i alderen 4 til 5 år som fikk 5–30 mg lisdexsamfetamindimesilat, var det ingen klinisk betydningsfulle endringer i vekt fra baseline etter 6 ukers oppfølging. Nøyte oppfølging av vekt hos barn i alderen 4 til 5 år som fikk lisdexsamfetamindimesilat over 12 måneder i en åpen forlengelsesstudie, tyder på at kontinuerlig behandling (dvs. behandling i 7 dager per uke gjennom hele året) reduserer veksthastigheten målt etter kroppsvekt, som vist ved en alders- og kjønnsnormalisert gjennomsnittlig endring fra baseline i persentil på -17,92 (SD=13,767) over 1 år. De gjennomsnittlige persentilene ved baseline (n=113) og 12 måneder (n=69) var henholdsvis 66,51 (SD=25,173) og 47,45 (SD=26,144).

### *Eosinofil hepatitt*

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

### *Angioødem*

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

### *Stevens-Johnsons syndrom*

Ingen tilfeller ble rapportert i de kliniske studiene.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Den forsinkede frisettingen av deksamfetamin etter administrasjon av Dexhility bør vurderes ved behandling av pasienter med overdose.

Manifestasjoner av akutt overdosering med amfetamin omfatter rastløshet, skjelving, hyperrefleksi, rask respirasjon, forvirring, voldelighet, hallusinasjoner, panikktilstander, hyperpyreksi og rabdomyolyse. Fatigue (utmattelse) og depresjon er vanlige følger av den sentralnervøse stimuleringen. Kardiovaskulære effekter omfatter arytmi, hypertensjon eller hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Gastrointestinale symptomer omfatter kvalme, oppkast, diaré og abdominalkramper. Fatal forgiftning foregår vanligvis av kramper og koma.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot overdosering av amfetamin. Behandling av akutt amfetaminforgiftning er hovedsakelig symptomatisk og kan omfatte bruk av medisinsk kull, bruk av avføringsmiddel og sedasjon. Lisdeksamfetamin og deksamfetamin er ikke dialyserbare.

Ved amfetaminoverdose må man kontakte Giftinformasjonen for veiledning eller behandle som klinisk indisert. Den forelengde virkningen til amfetamin må tas i betraktning når man behandler pasienter med overdose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06B A12

#### Virkningsmekanisme

Lisdeksamfetamin er et farmakologisk inaktivt prodrug. Etter oral administrasjon blir lisdeksamfetamin raskt absorbert fra gastrointestinaltraktus og hydrolysert hovedsakelig av røde blodceller til deksamfetamin, som er ansvarlig for legemidlets aktivitet.

Amfetamin er et ikke-katekolamin, sympatomimetiske amin med CNS-stimulerende aktivitet. Den terapeutiske virkemåten til amfetamin ved ADHD er ikke helt klarlagt, men den antas å skyldes evnen til å blokkere reopptak av noradrenalin og dopamin i det presynaptiske nevron og øke frisettingen av disse monoaminene i det ekstranevrontale rommet. Prodrugget lisdeksamfetamin bindes ikke til seter ansvarlige for reopptak av noradrenalin og dopamin *in vitro*.

Andre godkjente legemidler som inneholder lisdeksamfetamin inneholder lisdeksamfetamin som dimesilat-salt. Dexhility inneholder lisdeksamfetamin som diadipat-salt. Lisdeksamfetamindidipat er et alternativt salt for lisdeksamfetamindimesylat.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Lisdeksamfetamindimesilats effekt ved behandling av ADHD er vist i tre kontrollerte studier med barn i alderen 6 til 12 år, tre kontrollerte studier med ungdom i alderen 13 til 17 år, tre kontrollerte studier med barn og ungdom (6 til 17 år) og fire kontrollerte studier med voksne som oppfylte DSM-IV-TR- kriteriene for ADHD.

I kliniske studier med barn og voksne vedvarte effekten av lisdeksamfetamin 13 timer etter dosering hos barn og 14 timer hos voksne, når legemidlet ble tatt én gang daglig om morgenen.

### *Pediatrik populasjon*

Trehundreogtrettiseks (336) pasienter i alderen 6-17 år ble evaluert i den avgjørende europeiske fase 3-studien SPD489-325. I denne syv ukers, randomiserte, dobbeltblindede, doseoptimaliserte studien med placebo og aktiv kontroll viste lisdeksamfetamin signifikant større effekt enn placebo.

ADHD graderingsskala (RS, rating scale) er et mål for kjernesymptomene ved ADHD. Placebojustert gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore var 18,6 ( $p < 0,001$ ) hos pasienter behandlet med lisdeksamfetamin. Ved hvert besøk under behandlingen og ved endepunktet var prosentandelen av forsøkspersoner som oppfylte forhåndsdefinerte responskriterier (en  $\geq 30$  % reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore og en CGI-I-verdi på 1 eller 2) signifikant høyere ( $p < 0,001$ ) for lisdeksamfetamin enn for placebo. Endepunktet i denne studien er definert i tabell 1. Resultatene var også signifikant høyere for lisdeksamfetamin enn for placebo når responskriterienes enkeltkomponenter ble evaluert. I tillegg overskred ikke gjennomsnittlig score for ADHD-symptomer etter seponering av behandlingen baselinescore før behandling, noe som indikerer at det ikke var noen tilbakevirkende effekt.

I tillegg til en reduksjon av symptomer, har kliniske studier vist at lisdeksamfetamin bedrer funksjonelle utfall signifikant. Spesifikt viste 75,0 % av forsøkspersonene som fikk lisdeksamfetamin i studie SPD489-325 bedring (definert som “svært mye bedret” eller “mye bedret”) på graderingsskala for bedring av klinisk totalinntrykk (Clinical Global Impression- Improvement, CGI-I) sammenlignet med 14,2 % for placebo ( $p < 0,001$ ).

Lisdeksamfetamin viste signifikant bedring i barns oppnåelse med hensyn til akademisk yteevne, målt med helserelatert livskvalitetsinstrument, foreldres rapportskjema for barns helse- og sykdomsprofil i barnevern (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE:PRF, Achievement Domain). Lisdeksamfetamin viste en signifikant bedring fra baseline sammenlignet med placebo (lisdeksamfetamin 9,4 mot placebo -1,1) med en gjennomsnittlig forskjell mellom de to behandlingsgruppene på 10,5 ( $p < 0,001$ ).

**Tabell 1: Resultater fra studie SPD489-325 ved endepunktet<sup>1</sup> (fullt analysesett)**

|  | Lisdeksamfetamin | Placebo         | Metylfenidathydroklorid |
|--|------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Endring i ADHD-RS IV totalscore</b>           |                  |                 |                         |
| Minste kvadraters metode                         | -24,3            | -5,7            | -18,7                   |
| Effektstørrelse (mot placebo)                    | 1,804            | N/A             | 1,263                   |
| p-verdi (mot placebo)                            | < 0,001          | N/A             | < 0,001                 |
| <b>ADHD-RS-IV-respondere</b>                     |                  |                 |                         |
| Pasienter som viste respons <sup>2</sup>         | 83,7 % (87/104)  | 22,6 % (24/106) | 68,2 % (73/107)         |
| Forskjell i respons fra placebo                  | 61,0             | N/A             | 45,6                    |
| p-verdi (mot placebo)                            | < 0,001          | N/A             | < 0,001                 |
| <b>CGI-I-respondere</b>                          |                  |                 |                         |
| Pasienter som viste bedring <sup>3</sup>         | 75,0 % (78/104)  | 14,2 % (15/106) | 58,9 % (63/107)         |
| Forskjell i bedring fra placebo                  | 60,8             | N/A             | 44,7                    |
| p-verdi (mot placebo)                            | < 0,001          | N/A             | < 0,001                 |
| <b>Endring i CHIP-CE: PRF Achievement Domain</b> |                  |                 |                         |
| Minste kvadraters metode                         | 9,4              | -1,1            | 6,4                     |
| Effektstørrelse (mot placebo)                    | 1,280            | N/A             | 0,912                   |

|                       |         |     |         |
|-----------------------|---------|-----|---------|
| p-verdi (mot placebo) | < 0,001 | N/A | < 0,001 |
|-----------------------|---------|-----|---------|

<sup>1</sup> Endepunkt = siste besøk under behandlingen etter baseline, i doseoptimaliserings- eller dosevedlikeholdsperioden (besøk 1-7) med en valid verdi

<sup>2</sup> Respons er definert som prosentvis reduksjon fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore  $\geq 30\%$

<sup>3</sup> Bedring ("svært mye bedret" eller "mye bedret")

Tilsvarende resultater for ADHD-RS og CGI-I er vist i to placebokontrollerte studier, én med barn (n=297) og én med ungdom (n=314), begge gjennomført i USA.

En dobbeltblindet, randomisert, doseoptimalisert studie med aktiv kontroll ble gjennomført hos barn og ungdom i alderen 6 til 17 år (n=267) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. I denne ni uker lange studien ble pasienter randomisert (1:1) til en daglig morgendose med lisdeksamfetamindimesilat (30, 50 eller 70 mg/døgn) eller atomoksetin (dosert etter pasientens vekt opp til 100 mg). I en 4 ukers doseoptimaliseringsperiode ble pasientene titrert til en optimal dose, basert på behandlingsrelaterte bivirkninger og klinisk vurdering, ble nådd. Pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesilat hadde kortere tid til første respons sammenlignet med pasienter behandlet med atomoksetin (median 13,0 mot 21,0 dager,  $p=0,003$ ), hvor respons var definert som en CGI-I score på 1 (svært mye bedret) eller 2 (mye bedret) på ett av besøkene i den dobbeltblindede behandlingsperioden. På tvers av alle besøkene i den dobbeltblindede behandlingsperioden var andelen av respondere i lisdeksamfetamindimesilatgruppen konsekvent høyere enn andelen av respondere i atomoksetingruppen. Forskjellen varierte fra 16 til 24 %. Ved studieendepunktet var endringen fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore beregnet ved minste kvadraters metode, for lisdeksamfetamindimesilat og atomoksetin henholdsvis -26,1 og -19,7, med en forskjell mellom gruppene på -6,4.

To dobbeltblindede aktivt kontrollerte studier med parallelle grupper (OROS-MPH [Concerta]) er utført hos ungdom med ADHD mellom 13 og 17 år. Begge studiene omfattet også en referansearm som fikk placebo. Den 8-ukers doseoptimaliseringsstudien (SPD489-405) hadde en 5-ukers doseoptimaliseringsperiode og en 3-ukers dosevedlikeholdsperiode. I løpet av doseoptimaliseringsperioden ble forsøkspersonene titrert én gang ukentlig basert på behandlingstrengende bivirkninger og klinisk respons på en optimal dose på 30, 50 eller 70 mg/døgn (for forsøkspersoner i SPD489-gruppen) eller 18, 36, 54 eller 72 mg/døgn (for forsøkspersoner i OROS-MPH-gruppen), som ble opprettholdt gjennom en 3-ukers dosevedlikeholdsperiode. Gjennomsnittsdosen ved endepunktet var 57,9 mg og 55,8 mg for henholdsvis SPD489 og OROS-MPH. Ved denne studien ble verken SPD489 eller OROS-MPH påvist å være statistisk overlegen de andre produktene ved uke 8. 6-ukersstudien med fast dose (SPD489-406) hadde en 4-ukers titreringsperiode med tvungen dose og en 2-ukers dosevedlikeholdsperiode. Ved høyeste dose av SPD489 (70 mg) og OROS-MPH (72 mg) ble SPD489-behandlingen påvist å være overlegen OROS-MPH målt både ved primær (endring fra baseline i uke 6 i totalscore for ADHD-RS) og sentral sekundær effektanalyse (ved siste studieavtale på CGI-I) (se tabell 2).

**Tabell 2: Endring fra baseline i ADHD-RS-IV totalscore og endepunkt på CGI-I (fullt analysesett)**

| SPD489-405 | Primær ved uke 8 ADHD-RS-IV             | Placebo                           | SPD489       | OROS-MPH     |
|------------|---|-----------------------------------|--------------|--------------|
|            | Baseline totalscore                     | N                                 | 89           | 179          |
|            | Gjennomsnitt (SE)                       |                                   | 38,2 (0,73)  | 36,6 (0,48)  |
|            | Endring fra baseline ved uke 8          | N                                 | 67           | 139          |
|            | Minste kvadraters metode (SE) [a]       |                                   | -13,4 (1,19) | -25,6 (0,82) |
|            | Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH forskjell | Minste kvadraters metode (SE) [a] | NA           | -2,1 (1,15)  |
|            |   | (95 % KI) [a]                     |              | -4,3, 0,2    |
|            |   | Effektstørrelse [b]               |              | 0,2          |
|            |   | p-verdi                           |              | 0,0717       |

|  |  |                |  |  |
|--|--|----------------|--|--|
| Aktiv mot placebo forskjell              | Minste kvadraters metode (SE) [a]<br>(95 % KI) [a]<br>Effektstørrelse [b]<br>p-verdi | NA             | -12,2 (1,45)<br>-15,1, -9,4<br>1,16<br><0,0001 | -10,1 (1,43)<br>-13,0, -7,3<br>0,97<br><0,0001 |
| <b>Sentral sekundært endepunkt CGI-I</b> |  |                |  |  |
| Forsøkspersoner analysert (n)            |  | 89             | 178  | 184  |
| Bedret (%) [c]                           |  | 31 (34,8)      | 148 (83,1)                                     | 149 (81,0)                                     |
| Ikke bedret (%) [d]                      |  | 58 (65,2)      | 30 (16,9)                                      | 35 (19,0)                                      |
| Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH [e]        |  | NA             | 0,6165   | NA   |
| Aktiv behandling mot placebo [e]         |  | NA             | <0,0001  | <0,0001  |
| <b>SPD489-406</b>                        | <b>Primær ved uke 6 ADHD-RS-IV</b>   | <b>Placebo</b> | <b>SPD489</b>                                  | <b>OROS-MPH</b>                                |
| Baseline totalscore                      | N  | 106            | 210  | 216  |
|  | Gjennomsnitt (SE)  | 36,1 (0,58)    | 37,3 (0,44)                                    | 37,0 (0,44)                                    |
| Endring fra baseline ved uke 6           | N  | 93             | 175  | 181  |
|  | Minste kvadraters metode (SE) [a]  | -17,0 (1,03)   | -25,4 (0,74)                                   | -22,1 (0,73)                                   |
| Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH forskjell  | Minste kvadraters metode (SE) [a]<br>(95 % KI) [a]<br>Effektstørrelse [b]<br>p-verdi | NA             | -3,4 (1,04)<br>-5,4, -1,3<br>0,33<br>0,0013    | NA   |
| Aktiv mot placebo forskjell              | Minste kvadraters metode (SE) [a]<br>(95 % KI) [a]<br>Effektstørrelse [b]<br>p-verdi | NA             | -8,5 (1,27)<br>-11,0, -6,0<br>0,82<br><0,0001  | -5,1 (1,27)<br>-7,6, -2,6<br>0,50<br><0,0001   |
| <b>Sentral sekundært endepunkt CGI-I</b> |  |                |  |  |
| Forsøkspersoner analysert (n)            |  | 106            | 210  | 216  |
| Bedret (%) [c]                           |  | 53 (50,0)      | 171 (81,4)                                     | 154 (71,3)                                     |
| Ikke bedret (%) [d]                      |  | 53 (50,0)      | 39 (18,6)                                      | 62 (28,7)                                      |
| Lisdeksamfetamin mot OROS-MPH[e]         |  | NA NA          | 0,0188   | NA 0,0002                                      |
| Aktiv behandling mot placebo [e]         |  |                | <0,0001  |  |

[a] Fra en blandet effektmodell for gjentatte målinger (MMRM) som inkluderer behandlingsgruppe, nominelt besøk, interaksjon mellom behandlingsgruppe og besøk som faktorer, baseline ADHD-RS-IV totalscore som kovariat og justering for interaksjon mellom baseline ADHD-RS-IV totalscore og besøk. Modellen er basert på en REML-estimeringsmetode og bruker en ustrukturert kovarianstype.

[b] Effektstørrelsen er forskjellen i minste kvadraters metode delt på estimert standardavvik fra ustrukturert kovariansmatris.

[c] Kategorien "Bedret" omfatter responsen "Svært mye bedret" og "Mye bedret".

[d] Kategorien "Ikke bedret" omfatter responsen "Minimalt bedret", "Ingen endring", "Minimalt forverret", "Mye forverret" og "Svært my forverret".

[e] Fra en CMH-test stratifisert etter baseline CGI-S.

Merk: N = antall forsøkspersoner i hver behandlingsgruppe, n = antall forsøkspersoner analysert.

I en åpen sikkerhetsstudie over 2 år som ble utført hos barn og ungdom (mellom 6 og 17 år) med ADHD deltok 314 pasienter. Av disse fullførte 191 pasienter studien.

I tillegg ble vedvarende effekt vist i en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert seponeringsstudie med barn og ungdom i alderen 6 til 17 år (n=157) som oppfylte diagnosekriteriene for ADHD (DSM-IV-kriteriene). Pasienter ble optimalisert med åpen behandling med lisdeksamfetamin over en lengre periode (minst 26 uker) før inklusjon i den 6 uker lange randomiserte seponeringsperioden. Egnede pasienter ble randomisert til å fortsette å få sin optimaliserte dose av lisdeksamfetamin dimesilat eller bytte til placebo. Pasienter ble observert for tilbakefall (behandlingssvikt) i den 6 uker lange dobbeltblindede fasen.

Behandlingssvikt ble definert som en økning  $\geq 50\%$  (forverring) i ADHD-RS totalscore og en økning  $\geq 2$  poeng i CGI-S-score sammenlignet med score ved inklusjon i den dobbeltblindede, randomiserte seponeringsperioden.

Behandlingssvikten var signifikant lavere ( $p < 0,001$ ) hos forsøkspersoner som fikk lisdeksamfetamin (15,8 %) sammenlignet med placebo (67,5 %). Hos de fleste forsøkspersonene (70,3 %) med behandlingssvikt uavhengig av behandling, ble ADHD-symptomene forverret i eller før besøket i uke 2 etter randomisering.

En studie av sikkerhet og effekt med faste doser ble utført på barn i alderen 4 til 5 år med ADHD. Forsøkspersonene ble randomisert i forholdet 5:5:5:5:6 til lisdeksamfetamindimesilat (5, 10, 20, 30 mg dosestyrke) eller placebo (se også pkt. 5.2). Varigheten av den dobbeltblindede evalueringsperioden var 6 uker. I denne studien var de vanligste rapporterte behandlingstrengende bivirkningene for forsøkspersoner som fikk lisdeksamfetamindimesilat, redusert appetitt (13,7 % av forsøkspersonene), irritabilitet (9,6 % av forsøkspersonene) og affektlabilitet og hoste (4,8 % av forsøkspersonene hver). I en 52 ukers åpen studie var den vanligste behandlingstrengende bivirkningen redusert appetitt (15,9 %) (se pkt. 4.8).

### Voksen populasjon

Effekten til lisdeksamfetamindimesilat ved behandling av voksne som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD, ble fastslått i fire kontrollerte studier med 846 pasienter.

Voksenstudie 1 var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med parallelle grupper som ble gjennomført hos voksne ( $n=420$ ). I denne 4-ukers studien ble pasientene randomisert til faste dosebehandlingsgrupper som fikk slutt-doser på 30, 50 eller 70 mg lisdeksamfetamindimesylat eller placebo. Alle pasienter som fikk lisdeksamfetamindimesylat, ble satt på 30 mg i den første behandlingsuken. Pasienter som ble plassert i 50 og 70 mg dosegruppene, ble titrert med 20 mg per uke til de oppnådde sin tildelte dose. Signifikant bedring av ADHD-symptomer, basert på utprøvers vurdering på ADHD-RS totalscore for spørsmål for voksne, ble observert ved endepunkt for alle doser av lisdeksamfetamindimesilat sammenlignet med placebo (se tabell 1). Behandling med lisdeksamfetamindimesilat reduserte graden av funksjonshemming signifikant målt som bedring på CGI-I graderingsskala sammenlignet med placebo.

Tabell 3: Endring fra baseline til endepunkt i ADHD-RS totalscore for spørsmål for voksne på endepunkt<sup>1</sup> (fullt analysesett)

|                                    |   | Placebo           | 30 mg                                | 50 mg                                | 70 mg                                 |
|------------------------------------|---|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Baseline totalscore                | N Gjennomsnitt (SD)                       | 62<br>39.4 (6.42) | 115<br>40.5 (6.21)                   | 117<br>40.8 (7.30)                   | 120<br>41.0 (6.02)                    |
| Endring fra baseline ved endepunkt | N Minste kvadraters metode (SE)           | 62<br>-8.2 (1.43) | 115<br>-16.2 (1.06)                  | 117<br>-17.4 (1.05)                  | 120<br>-18.6 (1.03)                   |
| Placebojustert forskjell           | Minste kvadraters metode (95% KI) p-verdi | Ikke relevant     | -8.04<br>(-12.14, -3.95)<br>< 0.0001 | -9.16<br>(-13.25, -5.08)<br>< 0.0001 | -10.41<br>(-14.49, -6.33)<br>< 0.0001 |

<sup>1</sup> Endepunkt er siste behandlingsuke etter randomisering der en gyldig ADHD-RS-IV totalscore oppnås.

Merk: Dunnetts test ble brukt til konstruksjon av Cis og p-verdier; p-verdier er de justerte p-verdiene og bør sammenlignes med en kritisk alfa på 0,05.

SD= standardavvik, SE=standardfeil.

Voksenstudie 2 var en 10-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie som ble gjennomført for å vurdere endring i eksekutivfunksjonsatferd, nøkkelresultater for livskvalitet og ADHD-symptomer hos voksne med ADHD og en klinisk signifikant nedsatt eksekutivfunksjon. Studien omfattet voksne i alderen 18 til 55 år ( $n=161$ ) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD som vurderte ved en totalscore på  $\geq 65$  på BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) GEC (Global

Executive Composite) T-score etter pasientrapportering og en score på  $\geq 28$  ved hjelp av ADHD-RS med spørsmål for voksne ved baselinebesøket. Ved uke 10 var gjennomsnittlig pasientrapportert BRIEF-A GEC T-score 68,3 for placebogruppen og 57,2 for SPD489-gruppen, noe som representerte endringer i minste kvadraters metode fra baseline på henholdsvis -11,1 og -22,3. Effektstørrelsen var 0,74 til fordel for SPD489-gruppen. Forskjellen i endring i minste kvadraters metode fra baseline til uke 10 (-11,2) var signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesylatgruppen sammenlignet med placebo ( $p < 0,0001$ ). Sekundære effektmål på AIM-A (Adult ADHD Impact Module), ADHD-RS med spørsmål for voksne, CGI-I og ADHD-indeks T-score på CAARS-O:S (Connors' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) var alle signifikant bedre i lisdeksamfetamindimesylatgruppen sammenlignet med placebo.

Voksenstudie 3 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenteroverkrysningsstudie. Denne studien med lisdeksamfetamindimesylat var utformet for å simulere et arbeidsmiljø og omfattet 142 voksne. Etter en 4-ukers åpen doseoptimaliseringsfase med lisdeksamfetamindimesylat (30, 50 eller 70 mg/dag om morgenen) ble pasientene randomisert til én av to behandlingssekvenser: 1) lisdeksamfetamindimesylat (optimalisert dose) etterfulgt av placebo, hver i én uke, eller 2) placebo etterfulgt av lisdeksamfetamindimesylat hver i én uke. Effektvurderinger fant sted i slutten av hver uke, ved hjelp av PERMP (Permanent Product Measure of Performanc). PERMP er en ferdighetsjustert matteprøve som måler oppmerksomhet ved ADHD. Behandling med lisdeksamfetamindimesylat sammenlignet med placebo førte til en statistisk signifikant bedring i oppmerksomheten på alle tidspunkt etter dosering, som målt ved gjennomsnittlige PERMP totalscore i løpet av én vurderingsdag samt ved hvert målt tidspunkt. PERMP-vurderingen ble administrert før dosering (-0,5 time) og 2, 4, 8, 10, 12 og 14 timer etter dosering.

Voksenstudie 4 undersøkte effektoppredtholdelse. Denne studien var en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert studie utformet med avslutning av behandling hos voksne i alderen 18 til 55 ( $n=123$ ) som oppfylte DSM-IV-kriteriene for ADHD. Ved studiestart måtte pasientene ha hatt dokumentert behandling med lisdeksamfetamindimesylat i minst 6 måneder og måtte dokumentere behandlingsrespons som definert ved CGI-S  $\leq 3$  og totalscore på ADHD-RS med spørsmål for voksne  $< 22$ . ADHD-RS totalscore med spørsmål for voksne et mål på kjernesymptomer på ADHD. Pasienter som opprettholdt behandlingsrespons ved uke 3 av den åpne behandlingsfasen ( $n=116$ ) var kvalifisert til å bli med i den dobbeltblindede, randomiserte fasen for avslutning av behandling og fikk sin startdose med lisdeksamfetamindimesylat ( $n=56$ ) eller placebo ( $n=60$ ). Opprettholdelse av effekt for pasienter behandlet med lisdeksamfetamindimesylat ble dokumentert med signifikant lavere andel behandlingssvikt ( $< 9\%$ ) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (75%) i den dobbeltblindede, randomiserte fasen for avslutning av behandling. Behandlingssvikt var definert som en  $\geq 50\%$  økning (forverring) i ADHD-RS totalscore med spørsmål for voksne og  $\geq 2$ -punkts økning i CGI-S-score sammenlignet med score ved start av den dobbeltblindede randomiserte fasen for avslutning av behandlingen.

### *Studier av misbrukstendens*

I en studie av misbrukstendens hos mennesker, når ekvivalente orale doser på 100 mg lisdeksamfetamindimesilat og 40 mg deksamfetaminsulfat med umiddelbar frisetting ble gitt til individer med tidligere legemiddelmisbruk, ga 100 mg lisdeksamfetamindimesilat subjektive responser på en skala for "legemiddelbehagende effekter (Drug Liking Effects)" (primært endepunkt) som var signifikant lavere sammenlignet med 40 mg deksamfetamin med umiddelbar frisetting. Oral administrasjon av 150 mg lisdeksamfetamindimesilat ga imidlertid økninger i positive subjektive responser på denne skalaen, som var sammenlignbare med positive subjektive responser forårsaket av 40 mg oral deksamfetaminsulfat med umiddelbar frisetting og 200 mg dietylpropion.

Intravenøs administrasjon av 50 mg lisdeksamfetamindimesilat til individer med tidligere legemiddelmisbruk ga positive subjektive responser på skalaer som målte "legemiddelbehagende", "eufori", "amfetamineffekter" og "benzedrineffekter" som var høyere enn med placebo, men lavere enn med en ekvivalent dose (20 mg) av intravenøs deksamfetamin.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes lisdeksamfetamindimesilat raskt fra gastrointestinaltraktus hos friske voksne og barn (6 til 12 år) med ADHD, og dette antas å medieres av transportproteinet PEPT1 som har høy kapasitet.

Mat påvirker ikke observert AUC og  $C_{max}$  for deksamfetamin hos friske forsøkspersoner etter orale enkeltdoser av 70 mg lisdeksamfetamindimesilat, men det forlenger  $t_{max}$  med ca. 1 time (fra 3,8 timer i fastende tilstand til 4,7 timer etter et fettrikt måltid). Etter 8 timers faste var AUC for deksamfetamin ekvivalent etter oral administrasjon av lisdeksamfetamindimesilat som oppløsning og intakte kapsler.

### Distribusjon

Hos 18 barn (6 til 12 år) med ADHD var  $t_{max}$  for deksamfetamin ca. 3,5 timer etter orale enkeltdoser av lisdeksamfetamindimesilat på 30 mg, 50 mg eller 70 mg gitt etter 8 timers faste over natten.  $t_{max}$  for lisdeksamfetamindimesilat var ca. 1 time. Det ble fastslått en lineær farmakokinetikk for deksamfetamin i doseområdet 30 mg til 70 mg etter orale enkeltdoser av lisdeksamfetamindimesilat hos barn i alderen 6 til 12 år.

Vekt-/dosenormalisert AUC og  $C_{max}$  for deksamfetamin var henholdsvis 22 % og 12 % lavere hos voksne kvinner enn hos menn på dag 7 etter en lisdeksamfetamindimesilat-dose på 70 mg/døgn i 7 dager. Vekt-/dosenormaliserte AUC- og  $C_{max}$ -verdier var de samme hos jenter og gutter etter enkeltdoser på 30-70 mg.

Det er ingen akkumulering av deksamfetamin ved steady state hos friske voksne, og ingen akkumulering av lisdeksamfetamindimesilat etter dosering én gang daglig i 7 påfølgende dager.

### Biotransformasjon

Lisdeksamfetamin omdannes til deksamfetamin og l-lysin ved metabolisme i blod, hovedsakelig som følge av hydrolytisk aktivitet i røde blodceller. Røde blodceller har høy kapasitet for metabolisme av lisdeksamfetamin, da *in vitro*-data har vist at betydelig hydrolyse finner sted selv ved lave hematokritnivåer. Lisdeksamfetamin metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzymet.

Amfetamin oksideres i posisjon 4 i benzenringen slik at 4-hydroksyamfetamin dannes, eller i sidekjedens  $\alpha$ - eller  $\beta$ -karboner slik at henholdsvis alfahydroksyamfetamin eller noradrenalin dannes. Både noradrenalin og 4-hydroksyamfetamin er aktive og oksideres deretter til 4-hydroksynoradrenalin. Alfahydroksyamfetamin deamineres til fenylaceton som til slutt danner benzosyre og dets glukuronid og glysinkonjugatet hippursyre. Selv om enzymene involvert i amfetaminmetabolisme ikke er klart definert, er det kjent at CYP2D6 er involvert ved dannelse av 4-hydroksamfetamin.

### Eliminasjon

Etter oral administrasjon av en 70 mg dose radioaktivmerket lisdeksamfetamindimesilat til 6 friske forsøkspersoner, ble ca. 96 % av den orale dosens radioaktivitet gjenfunnet i urin og kun 0,3 % ble gjenfunnet i feces i løpet av 120 timer. Av radioaktiviteten som ble gjenfunnet i urin var 42 % av dosen relatert til amfetamin, 25 % til hippursyre og 2 % til intakt lisdeksamfetamin.

Plasmakonsentrasjon av uforandret lisdeksamfetamin er lav og midlertidig, og vanligvis ikke kvantifiserbar 8 timer etter administrasjon. Lisdeksamfetamins eliminasjonshalveringstid i plasma var vanligvis i gjennomsnitt kortere enn én time i studier med lisdeksamfetamindimesilat hos friske forsøkspersoner. Deksamfetamins halveringstid er 11 timer.

## Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til deksamfetamin, evaluert ved clearance, er lik hos barn (i alderen 6 til 12 år) og ungdom (i alderen 13 til 17 år) med ADHD og friske voksne forsøkspersoner etter korrigerende for kroppsvekt.

Systemisk deksamfetamineksponering er lik hos menn og kvinner som får samme mg/kg dose. Formelle farmakokinetiske studier av rase er ikke utført. Det er ingen holdepunkter for at etnisitet påvirker farmakokinetikken til lisdeksamfetamin.

I en farmakokinetisk studie med 40 forsøkspersoner (8 forsøkspersoner i hver av fem nyrefunksjonsgrupper: normal, lett nedsatt, moderat nedsatt, alvorlig nedsatt og terminal nyresykdom) var deksamfetamin-clearance redusert fra 0,7 l/time/kg hos normale forsøkspersoner til 0,4 l/time/kg hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup> eller CrCl < 30 ml/minutt).

Gjennomsnittlig steady state-eksponering overfor deksamfetamin var ca. 44 % høyere hos pediatriske pasienter i alderen 4 til 5 år sammenlignet med pasienter i alderen 6 til 11 år i pediatriske populasjoner som fikk samme dose (30 mg/dag), basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

I en studie med 47 forsøkspersoner i alderen 55 år eller eldre var amfetamin-clearance ca. 0,7 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen 55 til 74 år og 0,55 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen ≥ 75 år. Dette er lett redusert sammenlignet med hos yngre voksne (ca. 1 l/time/kg hos forsøkspersoner i alderen 18 til 45 år).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske studier av misbrukstendens indikerer at lisdeksamfetamindimesilat kan gi subjektive effekter hos rotter og aper tilsvarende de fra det sentralstimulerende legemidlet deksamfetamin, men de starter senere og er forbigående. Belønningseffektene bestemt i studier med egenadministrering er lavere enn med metylfenidat eller kokain.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering var hovedfunnene atferdsendringer, som økt aktivitet typisk ved bruk av stimulerende legemidler, med relatert reduksjon i kroppsvektøkning, vekstmålinger og matinntak, som anses å være en følge av en sterk farmakologisk respons.

Lisdeksamfetamin var ikke gentoksisk når det ble testet *in vitro* i Ames test og muselymfomtest, eller *in vivo* i mikronukleustest med musebenmarg. Karsinogenitetsstudier av lisdeksamfetamin har ikke blitt utført. Det ble ikke funnet holdepunkter for karsinogenitet i studier hvor *d*-, *l*-amfetamin (enantiomerforhold 1:1) ble gitt i føret til mus og rotter i 2 år i doser inntil 30 mg/kg/døgn hos hannmus, 19 mg/kg/døgn hos hunnmus og 5 mg/kg/døgn hos hann- og hunnrotter.

Lisdeksamfetamindimesilat hadde ingen effekt på embryo/fosterutvikling eller -overlevelse når det ble gitt oralt til drektige rotter i doser inntil 40 mg/kg/døgn og kaniner i doser inntil 120 mg/kg/døgn.

Akutt administrering av høye doser amfetamin (*d*- eller *d,l*-) har vist seg å gi langvarige nevrotoksiske effekter hos gnagere, inkludert irreversibel nervefiberskade. I definitive toksisitetsstudier med lisdeksamfetamindimesilat hos juvenile rotter og hunder ble det imidlertid ikke observert noen uønskede endringer i sentralnervesystemet. Hvilken signifikans disse funnene har for mennesker er ikke kjent.

Amfetamin (*d*- til *l*-enantiomerforhold 3:1) hadde ingen negativ effekt på fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos rotter ved doser inntil 20 mg/kg/døgn.

Flere studier med gnagere indikerer at prenatal eller tidlig postnatal eksponering for amfetamin (*d*- eller *d,l*-) i doser tilsvarende de som brukes klinisk, kan medføre langsiktige nevrokjemiske og atferdsendringer. Rapporterte atferdseffekter omfatter lærings- og hukommelsesvansker, endret lokomotorisk aktivitet og endret seksualfunksjon. Tilsvarende studier er ikke utført med lisdexamfetamin. Imidlertid ble en vurdering av fertilitet etter avsluttet behandling med lisdexamfetamin inkludert i en toksisitetstudie på juvenile rotter, uten at det ble observert noen negative effekter på fertiliteten.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

KrySSKarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E572)

#### Kapselskall:

Gelatin

20 mg:

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

30 mg:

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

40 mg:

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Briljantblå FCF (E133)

50 mg:

Titandioksid (E171)

Indigotin (E132)

60 mg:

Titandioksid (E171)

Patent blå V (E131)

70 mg:

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

#### Svart trykkfarge:

Skjellakk (E904)

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol (E1520)

Sterk ammoniakkløsning (E527)  
Kaliumhydroksid (E525)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE boks med barnesikret PP lokk: 28 eller 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

20 mg: 22-14622  
30 mg: 22-14623  
40 mg: 22-14624  
50 mg: 22-14625  
60 mg: 22-14626  
70 mg: 22-14627

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. mars 2024

## **10. OPPDATERINGSDATO**

18.09.2025