CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elvanse, 20 mg, kapsułki, twarde
Elvanse, 30 mg, kapsułki, twarde
Elvanse, 40 mg, kapsułki, twarde
Elvanse, 50 mg, kapsułki, twarde
Elvanse, 60 mg, kapsułki, twarde
Elvanse, 70 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki 20 mg: Każda kapsułka zawiera 20 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 5,9 mg deksamfetaminy.

Kapsułki 30 mg: Każda kapsułka zawiera 30 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 8,9 mg deksamfetaminy.

Kapsułki 40 mg: Każda kapsułka zawiera 40 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 11,9 mg deksamfetaminy.

Kapsułki 50 mg: Każda kapsułka zawiera 50 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 14,8 mg deksamfetaminy.

Kapsułki 60 mg: Każda kapsułka zawiera 60 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 17,8 mg deksamfetaminy.

Kapsułki 70 mg: Każda kapsułka zawiera 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 20,8 mg deksamfetaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Elvanse kapsułka 20 mg: nieprzezroczysty korpus koloru kości słoniowej i takiego samego koloru nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „20 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.
Elvanse kapsułka 30 mg: biały nieprzezroczysty korpus i różowe nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „30 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.
Elvanse kapsułka 40 mg: biały nieprzezroczysty korpus i niebiesko-zielone nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „40 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.
Elvanse kapsułki 50 mg: biały nieprzezroczysty korpus i niebieskie nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „50 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.
Elvanse kapsułka 60 mg: turkusowy nieprzezroczysty korpus i turkusowe nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „60 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.
Elvanse kapsułki 70 mg: niebieski nieprzezroczysty korpus i różowe nieprzezroczyste wieczko z napisami „S489” i „70 mg” nadrukowanymi czarnym tuszem.

Kapsułka ma około 16 mm długości i 6 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Elvanse jest wskazany do stosowania w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku powyżej 6 lat, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Produkt leczniczy Elvanse jest również wskazany do stosowania w kompleksowym programie leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dorosłych, u których w dzieciństwie występowały objawy ADHD.

Leczenie musi prowadzić specjalista doświadczony w terapii zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży (w przypadku dzieci i młodzieży) lub specjalista doświadczony w terapii zaburzeń zachowania (w przypadku dorosłych). Rozpoznanie stawia się na podstawie szczegółowego wywiadu i badania lekarskiego, zgodnie z obowiązującymi kryteriami ICD lub DSM. Nie należy stawiać diagnozy na podstawie wyłącznie jednego lub kilku objawów.

Wymogiem w przypadku dorosłych jest występowanie objawów ADHD w dzieciństwie – należy to potwierdzić retrospektywnie (na podstawie dokumentacji medycznej pacjenta lub – w przypadku braku takowej – za pośrednictwem odpowiednio skonstruowanych narzędzi bądź wywiadów). Ocena kliniczna powinna wykazać występowanie u pacjenta ADHD o co najmniej umiarkowanym stopniu ciężkości, na który wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w dwóch lub większej liczbie obszarów (np. społecznym, dydaktycznym i (lub) zawodowym) wpływające na różne aspekty życia danej osoby.

Dokładna etiologia tego zespołu nie jest znana i nie opracowano pojedynczego testu diagnostycznego. Rozpoznanie zespołu wymaga uwzględnienia wywiadu medycznego oraz specjalistycznego wywiadu psychologicznego, edukacyjnego i środowiskowego.

Produkt leczniczy Elvanse nie jest wskazany do stosowania u wszystkich pacjentów z ADHD – decyzja o jego zastosowaniu musi zostać podjęta z uwzględnieniem profilu pacjenta (w tym dokładnej oceny nasilenia i przewlekłości występujących u pacjenta objawów), ryzyka nadużywania, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w niezarejestrowanych wskazaniach, a także odpowiedzi klinicznej na jakąkolwiek wcześniejszą terapię farmakologiczną związaną z ADHD.

Kompleksowy program leczenia obejmuje zazwyczaj metody psychologiczne, edukacyjne, zajęciowe i społeczne, jak również – stosownie do sytuacji – terapię farmakologiczną. Jego celem jest opanowanie zespołu długotrwale utrzymujących się u pacjenta objawów behawioralnych obejmujących między innymi krótki okres skupienia uwagi, rozpraszalność uwagi, chwiejność emocjonalną, impulsywność, nadpobudliwość o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, niewielkie objawy neurologiczne i nieprawidłowości w EEG. Niekiedy (u dzieci i młodzieży) mogą, lecz nie muszą, występować trudności w nauce.

Bardzo istotne (w przypadku dzieci i młodzieży) jest odpowiednie środowisko edukacyjne. Na ogół konieczna jest również interwencja psychospołeczna. Leczenie Elvanse można rozpocząć jedynie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń zachowania.

<u>Badanie pacjenta przed leczeniem</u>

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić wstępne badanie układu krążenia, w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca. Należy przeprowadzić szczegółowy wywiad, obejmujący inne stosowane leki, zaburzenia lub objawy ogólne oraz psychiczne występujące obecnie

lub w przeszłości, wywiad rodzinny w kierunku nagłej śmierci sercowej lub niewyjaśnionych nagłych zgonów. Należy dokładnie zmierzyć masę ciała. W przypadku dzieci i młodzieży należy zapisać wzrost i masę ciała na siatce centylowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Elvanse należy ocenić ryzyko nadużywania, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w niezarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.4).

Kontrole podczas leczenia

Podczas leczenia należy kontrolować wzrost (w przypadku dzieci i młodzieży), stan psychiczny oraz stan układu sercowo-naczyniowego (patrz również punkt 4.4).

- Ciśnienie tętnicze krwi i tętno należy zapisywać po każdej zmianie dawki i co najmniej raz na 6 miesięcy. W przypadku dzieci i młodzieży parametry te należy zapisywać na siatce centylowej.
- W przypadku dzieci i młodzieży: wzrost, masę ciała i informacje o apetycie należy zapisywać co najmniej raz na 6 miesięcy przy okazji uzupełniania siatki centylowej.
- W przypadku dorosłych należy regularnie zapisywać masę ciała.
- Pojawienie się nowych lub nasilające się dotychczasowe zaburzenia psychiczne należy rejestrować podczas każdej wizyty, co najmniej raz na 6 miesięcy i po każdej zmianie dawki.

Należy monitorować pacjentów pod kątem ryzyka stosowania produktu leczniczego Elvanse w niezarejestrowanych wskazaniach, stosowania niezgodnego z zaleceniami, jak również jego nadużywania.

Dawkowanie

Dawkowanie należy dobrać indywidualnie, uwzględniając wskazania i odpowiedź na leczenie. W początkowej fazie leczenia należy starannie ustalić dawkę produktu leczniczego Elvanse, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie.

Dawka początkowa wynosi 30 mg raz na dobę rano. Jeśli w ocenie lekarza odpowiednia jest niższa dawka początkowa, pacjenci mogą rozpocząć leczenie od dawki 20 mg raz na dobę rano.

Dawkę można zwiększać o 10 lub 20 mg raz na tydzień. Produkt leczniczy Elvanse stosuje się doustnie w najmniejszej skutecznej dawce.
Maksymalna zalecana dawka wynosi 70 mg na dobę. Nie badano działania większych dawek.

Jeśli w ciągu jednego miesiąca po ustaleniu optymalnej dawki nie wystąpi poprawa, należy przerwać leczenie. Jeśli wystąpi paradoksalnie nasilenie objawów lub działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Elvanse można przyjmować niezależnie od posiłków.

Kapsułki można połykać w całości. Można również otworzyć kapsułkę, a następnie wysypać i rozpuścić całą zawartość w pokarmie o miękkiej konsystencji np. jogurcie lub w szklance wody lub soku pomarańczowego. Jeśli proszek zbije się w grudki, można je wymieszać łyżeczką aż do całkowitego rozpuszczenia. Zawartość należy mieszać aż do całkowitego rozproszenia. Pacjent powinien bezzwłocznie przyjąć lek, przygotowanego leku nie należy przechowywać. Czynny składnik leku ulega całkowitemu rozpuszczeniu, ale na ściankach naczynia lub szklanki po wypiciu mieszaniny może niekiedy pozostać warstwa osadu niezawierająca substancji czynnej.

Nie należy dzielić zawartości kapsułki. Nie należy zażywać mniej niż jednej kapsułki na dobę.

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć kolejną dawkę produktu leczniczego Elvanse następnego dnia zgodnie z zalecanym dawkowaniem. Nie należy przyjmować leku w godzinach popołudniowych ze względu na ryzyko bezsenności.

Leczenie długotrwałe

ADHD może wymagać długotrwałego leczenia farmakologicznego. W przypadku stosowania produktu leczniczego Elvanse przez dłuższy okres czasu (ponad 12 miesięcy), lekarz powinien ponownie ocenić przydatność kliniczną, co najmniej raz na rok. Należy również rozważyć próbne odstawienie leku aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii, najlepiej w okresach wakacji szkolnych lub urlopów.

Osoby w podeszłym wieku
Ilość dostępnych danych w odniesieniu do osób w podeszłym wieku jest ograniczona; konieczne jest dokładne zbadanie pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, a następnie dalsze kontrolowanie ciśnienia krwi i ocena układu sercowo-naczyniowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).
U osób w podeszłym wieku występuje zmniejszenie klirensu deksamfetaminy, a zatem konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 do <30 mL/min/1,73 m^2 lub klirens kreatyniny <30 mL/min) dawka maksymalna nie powinna przekraczać 50 mg na dobę. U pacjentów dializowanych należy rozważyć dodatkowe zmniejszenie dawkowania. Lisdeksamfetamina i deksamfetamina nie są eliminowane podczas dializy.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie należy stosować produktu leczniczego Elvanse u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie wiekowej. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na aminy sympatykomimetyczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) lub w ciągu 14 dni od odstawienia ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).
- Nadczynność tarczycy, niezależnie od nasilenia.
- Stany przebiegające z pobudzeniem.
- Jawne klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego.
- Zaawansowana miażdżyca naczyń.
- Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze.
- Jaskra.
- Guz chromochłonny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadużywanie i uzależnienie

Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu lekarz powinien rozważyć ryzyko nadużywania, uzależnienia,

stosowania niezgodnego z zaleceniami lub w celu wywołania odurzenia. Ryzyko stosowania niezgodnego z zaleceniami może być większe w przypadku dorosłych (zwłaszcza młodych) niż w przypadku dzieci i młodzieży. Szczególnie ostrożnie należy ustalać wskazania do stosowania leków psychostymulujących u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania lub uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Nadużywanie pochodnych amfetaminy może prowadzić do zjawiska tolerancji i uzależnienia psychicznego z towarzyszącymi mu zaburzeniami zachowania o różnym stopniu. Objawy nadużywania amfetaminy mogą obejmować zmiany dermatologiczne, bezsenność, drażliwość, nadpobudliwość, chwiejność emocjonalną i psychozę. Jako objawy odstawienia zgłaszano uczucie zmęczenia oraz depresję.

Opiekunów i (lub) pacjentów należy poinstruować o konieczności właściwego przechowywania i utylizowania niewykorzystanego produktu leczniczego, co ma zapobiec stosowaniu produktu w niezarejestrowanych wskazaniach (np. w wyniku udostępnienia go za pośrednictwem znajomych i członków rodziny).

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

Nagłe zgony u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych

Dzieci i młodzież: Opisywano nagłe zgony podczas stosowania leków psychostymulujących u dzieci i młodzieży, zarówno zdrowych jak i z rozpoznaniem choroby organicznej serca lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych. Niektóre ciężkie choroby kardiologiczne mogą same z siebie zwiększać ryzyko nagłego zgonu. Na ogół nie zaleca się stosowania leków stymulujących u dzieci i młodzieży z ustalonym rozpoznaniem choroby organicznej serca, kardiomiopatii, arytmii lub innych ciężkich zaburzeń kardiologicznych, które mogą nasilać ryzyko działań niepożądanych wskutek działania sympatykomimetycznego leków psychostymulujących.

Dorośli: U dorosłych z ADHD stosujących zalecane dawki leków stymulujących opisywano przypadki nagłych zgonów, udaru mózgu i zawału serca. Nie ustalono roli leków psychostymulujących w leczeniu dorosłych z obciążeniami kardiologicznymi. U dorosłych pacjentów istnieje większe niż u dzieci ryzyko ciężkich chorób organicznych serca, kardiomiopatii, ciężkich arytmii, choroby wieńcowej lub innych poważnych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. U osób dorosłych z zaburzeniami kardiologicznymi na ogół nie zaleca się stosowania leków psychostymulujących.

Nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe

Leki psychostymulujące powodują umiarkowany wzrost średniego ciśnienia krwi o około 2-4 mmHg i umiarkowane zwiększenie częstości tętna średnio o około 3-6/min. Należy pamiętać, że w indywidualnych przypadkach zwyżki mogą być większe od podanych. Uważa się, że średnie zmiany mogą nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, w krótkiej perspektywie. Podczas leczenia należy jednak monitorować ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobami współistniejącymi, których przebieg może ulec pogorszeniu wskutek zwiększenia ciśnienia tętniczego lub częstości rytmu serca. Dotyczy to na przykład nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, niedawnego zawału mięśnia sercowego lub komorowych zaburzeń rytmu.

Wykazano, że u niektórych pacjentów lisdeksamfetamina wydłuża odstęp QTc. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących leki wpływające na odstęp QTc oraz u pacjentów z występującą wcześniej chorobą serca lub zaburzeniami elektrolitowymi.

Stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu jest przeciwwskazane u pacjentów z jawną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z umiarkowanym bądź ciężkim nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.3). Ponieważ częstość występowania nadciśnienia tętniczego rośnie z wiekiem,

w trakcie leczenia należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi i przeprowadzać ocenę układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.2).

Kardiomiopatia

U pacjentów długotrwale stosujących amfetaminę lub lisdeksamfetaminy dimezylan opisywano przypadki kardiomiopatii.

Ocena układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leków psychostymulujących

U wszystkich pacjentów otrzymujących leki psychostymulujące należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, wywiad rodzinny w kierunku komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej, badanie fizykalne w kierunku chorób serca. W razie stwierdzenia zaburzeń, należy przeprowadzić odpowiednie dodatkowe badania kardiologiczne, np. EKG, echokardiografię. Jeśli podczas terapii lekami psychostymulującymi wystąpią objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, np. wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenia lub inne objawy wskazujące na chorobę serca, należy bezzwłocznie zlecić kontrolę kardiologiczną.

Działania niepożądane z zakresu psychiatrii

Psychoza rozpoznana przed leczeniem

U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami psychotycznymi stosowanie leków psychostymulujących może nasilać objawy zaburzeń myślenia oraz zaburzeń zachowania.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym oraz ADHD należy szczególnie ostrożnie stosować leki psychostymulujące ze względu na ryzyko wystąpienia epizodu maniakalnego lub mieszanego. W tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku psychostymulującego należy przeprowadzić dokładne badanie w kierunku ryzyka zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, obejmujące szczegółowy wywiad psychiatryczny oraz wywiad rodzinny w kierunku prób samobójczych, zaburzenia dwubiegunowego i depresji.

Nowe objawy psychotyczne lub maniakalne

U dzieci i młodzieży leczonych zalecanymi dawkami leków psychostymulujących mogą pojawić się objawy psychotyczne lub maniakalne, np. omamy, tendencje urojeniowe lub objawy manii. Dotyczy to również pacjentów bez historii zaburzeń psychicznych. W takim przypadku należy pamiętać o ryzyku działania jatrogennego i rozważyć odstawienie leków psychostymulujących.

Agresja

U dzieci i młodzieży z ADHD często występują zachowania agresywne lub wrogość. Te objawy obserwowano również w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z ADHD, otrzymujących zalecane leki, w tym również lisdeksamfetaminy dimezylan. Leki psychostymulujące mogą powodować agresywne lub wrogie zachowanie. Podczas leczenia u pacjentów z ADHD należy kontrolować, czy nie doszło do pojawienia się lub nasilenia agresji lub wrogości.

Tiki nerwowe

Leki psychostymulujące mogą zwiększać nasilenie tików ruchowych i głosowych oraz zespołu Tourette'a. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie w kierunku tików nerwowych i zespołu Tourette'a u dzieci i członków ich rodzin.

Długotrwały wpływ na wzrastanie (wzrost i masę ciała)

U dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat

Stwierdzono, że stosowanie leków psychostymulujących może powodować spowolnienie przyrostów wzrostu i masy ciała. Podczas terapii lekami psychostymulującymi należy monitorować dynamikę wzrastania. W przypadku zmniejszenia tempa wzrastania konieczne może być przerwanie leczenia. Wzrost, masę ciała i apetyt należy kontrolować i rejestrować nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy.

W kontrolnym badaniu klinicznym, obejmującym pacjentów w wieku 6-17 lat, średnie zmiany (SD) masy ciała po 7 tygodniach leczenia wyniosły: -2,35 (2,084) kg w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem, +0,87 (1,102) kg w grupie otrzymującej placebo oraz -1,36 (1,552) kg w grupie leczonej chlorowodorkiem metylfenidatu.

U dorosłych

Oddziaływaniu stymulantów przypisuje się utratę masy ciała. W trakcie leczenia stymulantami należy kontrolować masę ciała, a u pacjentów, u których nastąpi jej spadek, konieczne może być przerwanie leczenia.

Napady drgawkowe

Niektóre doniesienia kliniczne wskazują, że leki psychostymulujące mogą zmniejszać próg drgawkowy u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku napadów drgawkowych, zaburzeń EEG bez drgawek oraz, bardzo rzadko, u pacjentów bez napadów drgawkowych ani zaburzeń EEG w przeszłości. Jeśli dojdzie do wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących napadów drgawkowych, należy przerwać leczenie.

Zaburzenia widzenia

Podczas stosowania leków psychostymulujących opisywano zaburzenia akomodacji oraz niewyraźne widzenie.

Przepisywanie i wydawanie leku

Należy przepisywać i wydawać możliwie jak najmniejsze ilości lisdeksamfetaminy dimezylanu, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Stosowanie z innymi lekami o działaniu sympatykomimetycznym

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu u pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu sympatykomimetycznym (patrz punkt 4.5).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hamowanie aktywności enzymów *in vitro*

Lisdeksamfetaminy dimezylan nie stanowił inhibitora *in vitro* głównych izoform ludzkiego izoenzymu CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) w zawiesinach ludzkich mikrosomów wątrobowych ani induktora *in vitro* izoenzymu CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4/5 w świeżych hodowlach ludzkich hepatocytów. Lisdeksamfetaminy dimezylan nie stanowił substratu *in vitro* P-gp w komórkach MDCK II ani inhibitora *in vitro* P-gp

w komórkach Caco-2, co wskazuje na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji klinicznych pomiędzy lisdeksamfetaminy dimezylanem a lekami transportowanymi za pośrednictwem pompy P-gp. Przeprowadzone u ludzi badanie *in vivo* lisdeksamfetaminy dimezylanu nie wykazało żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 lub CYP3A.

Możliwe zmiany stężenia innych leków stosowanych w skojarzeniu z lisdeksamfetaminy dimezylanem

Guanfacyna o przedłużonym uwalnianiu: w badaniu interakcji lekowych stwierdzono, że skojarzone stosowanie produktów guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu z lisdeksamfetaminy dimezylanem powodowało 19% zwiększenie maksymalnego stężenia osoczowego (C_{max}) i 7% zwiększenie ekspozycji (AUC) na guanfacynę. Wydaje się, że są to niewielkie zmiany i nie mają istotnego znaczenia klinicznego. W przytoczonym badaniu nie obserwowano zmiany ekspozycji na deksamfetaminę podczas skojarzonego stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu i produktów guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu.

Wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu: wenlafaksyna jest substratem cytochromu CYP2D6. W badaniu interakcji lekowych lisdeksamfetaminy dimezylanu w dawce 70 mg i wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 225 mg stwierdzono 9% zmniejszenie C_{max} i 17% zmniejszenie AUC dla głównego czynnego metabolitu o-desmetylowenlafaksyny oraz 10% zwiększenie C_{max} i 13% zwiększenie AUC dla wenlafaksyny. Deksamfetamina może nieznacznie hamować aktywność cytochromu CYP2D6. Lisdeksamfetamina nie wpływa na AUC ani C_{max} wenlafaksyny ani o-desmetylowenlafaksyny. Wydaje się, że są to niewielkie zmiany i nie mają istotnego znaczenia klinicznego. W przytoczonym badaniu nie obserwowano zmiany ekspozycji na deksamfetaminę pod wpływem skojarzonego stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu i wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu.

Substancje chemiczne i zaburzenia wpływające na okres półtrwania, pH moczu i wydalanie amfetaminy z moczem

Kwas askorbinowy oraz inne związki i zaburzenia powodujące zakwaszenie moczu (np. tiazydowe leki moczopędne, dieta o dużej zawartości białka zwierzęcego, cukrzyca, kwasica oddechowa) zwiększają wydalanie amfetaminy z moczem i skracają jej okres półtrwania. Sodu wodorowęglan i inne substancje oraz zaburzenia powodujące alkalizację moczu (np. dieta bogata w owoce i warzywa, zakażenia układu moczowego, wymioty) zmniejszają wydalanie amfetaminy z moczem i wydłużają jej okres półtrwania.

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nie należy stosować amfetaminy równocześnie z IMAO ani w ciągu 14 dni po odstawieniu IMAO ze względu na ryzyko zwiększenia uwalniania noradrenaliny i innych monoamin, które może skutkować wystąpieniem przełomu nadciśnieniowego z silnymi bólami głowy i innymi objawami. W takim przypadku mogą wystąpić różnorodne objawy neurologiczne oraz złośliwa hipertermia o ciężkim przebiegu, niekiedy prowadząca do zgonu (patrz punkt 4.3).

Serotoninergiczne produkty lecznicze

Podczas jednoczesnego stosowania pochodnych amfetaminy, takich jak lisdeksamfetaminy dimezylan, oraz leków serotoninergicznych, w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, SNRIs), rzadko obserwowano występowanie zespołu serotoninowego. Zespół ten zgłaszano również po przedawkowaniu pochodnych amfetaminy, w tym lisdeksamfetaminy dimezylanu (patrz punkt 4.9).

Możliwe osłabienie działania leków stosowanych w skojarzeniu z pochodnymi amfetaminy

Leki hipotensyjne: pochodne amfetaminy mogą zmniejszać skuteczność guanetydyny i innych leków hipotensyjnych.

Możliwe nasilenie działania leków stosowanych w skojarzeniu z pochodnymi amfetaminy

Pochodne amfetaminy nasilają działanie przeciwbólowe opioidowych leków przeciwbólowych.

Możliwe osłabienie działania pochodnych amfetaminy pod wpływem innych leków

Chlorpromazyna zmniejsza ośrodkowe działanie pobudzające pochodnych amfetaminy przez blokowanie receptorów dopaminy i noradrenaliny.

Haloperydol zmniejsza ośrodkowe działanie pobudzające pochodnych amfetaminy przez blokowanie receptorów dopaminy.

Węglan litu: Węglan litu może zmniejszać działanie osłabiające apetyt i pobudzające pochodnych amfetaminy.

Stosowanie z alkoholem

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat interakcji z alkoholem.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych i badań wykrywających substancje psychoaktywne

Pochodne amfetaminy mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia kortykosteroidów w osoczu, zwłaszcza w godzinach wieczornych. Amfetamina może wpływać na wyniki oznaczeń steroidów w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksamfetamina, czynny metabolit lisdeksamfetaminy, przenika przez łożysko. Dane z badania kohortowego obejmującego łącznie około 5 570 ciąż narażonych na amfetaminę w pierwszym trymestrze ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wrodzonych wad rozwojowych. Dane z innego badania kohortowego obejmującego około 3 100 ciąż narażonych na amfetaminę podczas pierwszych 20 tygodni ciąży wskazują zwiększone ryzyko występowania stanu przedrzucawkowego i przedwczesnego porodu. U noworodków narażonych na amfetaminę w okresie ciąży mogą występować objawy odstawienia.

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt prowadzonych na ciężarnych królikach i szczurach nie wykazano wpływu lisdeksamfetaminy dimezylanu stosowanego doustnie na rozwój i przeżywalność zarodków i płodów (patrz punkt 5.3). Po podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu w istotnych klinicznie dawkach młodym osobnikom szczurów stwierdzono zmniejszenie dynamiki wzrostu.

Przed rozpoczęciem leczenia zdolnych do zajścia w ciążę dziewcząt lisdeksamfetaminy dimezylanem lekarz powinien udzielić stosownej porady. Lisdeksamfetaminy dimezylan można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Pochodne amfetaminy przenikają do mleka ludzkiego. Nie należy stosować lisdeksamfetaminy dimezylanu podczas karmienia piersią.

Płodność

Wpływ lisdeksamfetaminy dimezylanu na płodność i wczesny rozwój embrionalny nie był badany w badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt. W badaniach na szczurach nie wykazano szkodliwego wpływu amfetaminy na płodność (patrz punkt 5.3). Nie badano wpływu lisdeksamfetaminy dimezylanu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lisdeksamfetaminy dimezylan może wywoływać zawroty głowy, zaburzenia równowagi i widzenia, w tym zaburzenia akomodacji i niewyraźne widzenie. Wymienione objawy mogą w umiarkowanym stopniu zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy przestrzec pacjentów przed możliwymi działaniami niepożądanymi i poradzić, by w razie ich wystąpienia unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania

Działania niepożądane podczas stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu są typowe dla leczenia psychostymulantami. Bardzo częste działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania opisano za pomocą następującej konwencji:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Gwiazdką odsyłacza (*) oznaczono dodatkowe informacje na temat działania niepożądanego zamieszczone pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Dzieci (6-12 lat)**	**Młodzież (13-17 lat)**	**Osoby dorosłe**
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Nadwrażliwość	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	*Bezsenność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Pobudzenie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Niepokój	Niezbyt często	Często	Często
	Słowotok	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zmniejszenie popędu płciowego	Nie dotyczy	Nie opisywano	Często
	Depresja	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Tiki nerwowe	Często	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Dzieci (6-12 lat)**	**Młodzież (13-17 lat)**	**Osoby dorosłe**
	Chwiejność emocjonalna	Często	Niezbyt często	Często
	Dysforia	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Euforia	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność psychoruchowa	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Bruksizm	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (w tym trichotillomania i dermatillomania)	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Epizody psychotyczne	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Mania	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Omamy	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Agresja	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Nasilenie zespołu Tourette'a	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często	Często	Często
	Niepokój ruchowy	Niezbyt często	Często	Często
	Drżenie	Niezbyt często	Często	Często
	Nadmierna senność	Często	Często	Niezbyt często
	Drgawki	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Dyskinezy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Omdlenia	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Poszerzenie źrenic	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często	Często	Często
	Kołatania serca	Niezbyt często	Często	Często
	Wydłużenie odstępu QTc	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Kardiomiopatia	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Objaw Raynauda	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Często	Często	Bardzo często
	Biegunka	Często	Często	Często
	Zaparcia	Często	Niezbyt często	Często
	Ból w nadbrzuszu	Bardzo często	Często	Często
	Nudności	Często	Często	Często
	Wymioty	Często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	*Eozynofilowe zapalenie wątroby	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dzieci (6-12 lat)	Młodzież (13-17 lat)	Osoby dorosłe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wysypka	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	*Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	*Zespół Stevensa - Johnsona	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzwodu prącia	Nie dotyczy	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	Drażliwość	Często	Często	Często
	Znużenie	Często	Często	Często
	Uczucie „roztrzęsienia”	Niezbyt często	Często	Często
	Gorączka	Często	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
	*Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	Bardzo często	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Bezsenność

Bezsenność ogółem, początkowa, śródsenna oraz późna.

Zmniejszenie masy ciała

W 4-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym lisdeksamfetaminy dimezylanu prowadzonym z udziałem dzieci w wieku 6-12 lat, średnie zmniejszenie masy ciała od wartości wyjściowych do punktu końcowego badania wyniosło 0,4, 0,9 i 1,1 kg w grupach otrzymujących odpowiednio 30 mg, 50 mg i 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu. W grupie otrzymującej placebo obserwowano przyrost masy ciała o 0,5 kg. Podczas 4 tygodni leczenia większe dawki powodowały odpowiednio wyraźniejsze zmniejszenie masy ciała. Dokładna obserwacja masy ciała u dzieci w wieku 6-12 lat otrzymujących lisdeksamfetaminy dimezylan przez 12 miesięcy wskazuje, że długotrwałe leczenie (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez rok) spowalnia rozwój fizyczny wyrażony za pomocą masy ciała; po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -13,4 w ciągu 1 roku. Średnie wyjściowe wartości centyli wynosiły 60,9 (n=271), a po 12 miesiącach 47,2 (n=146).

W 4-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym lisdeksamfetaminy dimezylanu prowadzonym u młodzieży w wieku 13-17 lat, średnie zmniejszenie masy ciała od wartości wyjściowych do punktu końcowego badania wyniosło 1,2; 1,9 i 2,3 kg w grupach otrzymujących odpowiednio 30 mg, 50 mg i 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu. W grupie otrzymującej placebo obserwowano przyrost masy ciała o 0,9 kg. Dokładna obserwacja masy ciała u młodzieży w wieku 13-17 lat otrzymującej lisdeksamfetaminy dimezylan przez 12 miesięcy wskazuje, że długotrwałe leczenie (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez rok) spowalnia rozwój fizyczny wyrażony za pomocą masy ciała; po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -6,5 w ciągu 1 roku. Średnie wyjściowe wartości centyli wynosiły 66,0 (n=265), a po 12 miesiącach 61,5 (n=156).

Dokładna obserwacja masy ciała u dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) otrzymujących lisdeksamfetaminy dimezylan przez ponad dwa lata wskazuje, że długotrwałe leczenie (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez dwa lata) prowadziło do spowolnienia wzrostu, wyrażonego za pomocą masy ciała. U dzieci i młodzieży średnie wyjściowe wartości centyli masy ciała oraz odchylenia standardowe (SD) wynosiły 65,4 (SD 27,11) (n=314), a po 24 miesiącach 48,2 (SD 29,94) (tydzień 104., n=189). Po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -16,9 (SD 17,33) w ciągu 2 lat.

W kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym lisdeksamfetaminy dimezylanu prowadzonym u dzieci w wieku od 4 do 5 lat, które otrzymały od 5 do 30 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, po 6 tygodniach obserwacji nie stwierdzono klinicznie znaczących zmian masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych. Dokładna obserwacja masy ciała u dzieci w wieku od 4 do 5 lat otrzymujących lisdeksamfetaminy dimezylan przez 12 miesięcy w otwartym rozszerzeniu badania wykazano, że ciągłe leczenie (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez cały rok) spowalnia rozwój fizyczny wyrażony za pomocą masy ciała; po uwzględnieniu różnic wynikających z wieku i płci wykazano średnią zmianę średniej wartości wyrażonej w centylach o -17,92 (SD=13,767) w ciągu roku. Średnie wyjściowe wartości centyli wynosiły 66,51 (SD=25,173) na początku badania (n=113) oraz 47,45 (SD=26,144) po 12 miesiącach (n=69).

Eozynofilowe zapalenie wątroby

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

Obrzęk naczynioruchowy

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

Zespół Stevensa-Johnsona

W badaniach klinicznych nie opisano przypadków tego zaburzenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania lisdeksamfetaminy dimezylanu. należy uwzględnić przedłużone uwalnianie deksamfetaminy.

Objawy ostrego przedawkowania pochodnych amfetaminy to: niepokój ruchowy, drżenie, nasilenie odruchów, przyspieszenie oddychania, splątanie, agresja, omamy, napady paniki, zwiększenie temperatury ciała oraz rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych. Na ogół, początkowo występuje pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego, które przechodzi w uczucie znużenia i obniżenie nastroju. Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmują podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego i wstrząs kardiogenny. Działania niepożądane ze strony układu

pokarmowego obejmują nudności, wymioty, biegunkę i kurczowe bóle brzucha. W przypadkach zatruć zakończonych zgonem najczęściej obserwowano drgawki, a następnie śpiączkę.

Zgłaszano przypadki występowania zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) w związku z przedawkowaniem amfetaminy. Objawy wskazujące na PRES obejmują ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki oraz zaburzenia widzenia. Diagnozę należy potwierdzić badaniem radiologicznym (np. rezonans magnetyczny – MRI). Objawy PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą przekształcić się w udar niedokrwienny lub krwotok mózgowy.

Nie ma swoistej odtrutki na przedawkowanie amfetaminy. W leczeniu ostrego zatrucia amfetaminą stosuje się przede wszystkim postępowanie objawowe, które może obejmować podawanie węgla aktywnego, leków przeczyszczających i uspokajających.

Lisdeksamfetamina i deksamfetamina nie są eliminowane podczas dializy.

W przypadku przedawkowania amfetaminy należy skonsultować się z ośrodkiem kontroli zatruć w celu uzyskania wskazówek lub leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Podczas leczenia pacjentów po przedawkowaniu należy wziąć pod uwagę przedłużone działanie amfetaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06BA12.

Mechanizm działania

Lisdeksamfetaminy dimezylan jest prolekiem, niewykazującym aktywności farmakologicznej. Po podaniu doustnym następuje szybkie wchłanianie lisdeksamfetaminy z przewodu pokarmowego, a następnie hydroliza do deksamfetaminy, która odpowiada za efekt farmakologiczny leku. Hydroliza zachodzi głównie w erytrocytach.

Amfetaminy należą do niekatecholaminowych amin sympatykomimetycznych o działaniu pobudzającym na ośrodkowy układ nerwowy. Nie wyjaśniono w pełni mechanizmu działania amfetaminy w leczeniu ADHD, jednak uważa się, że istotną rolę odgrywa blokada wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w przestrzeni presynaptycznej i zwiększenie wydzielania obu monoamin do przestrzeni postsynaptycznej. Lisdeksamfetamina jest prolekiem, który nie wiąże się z miejscami receptorowymi odpowiedzialnymi za wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Korzystne działanie lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu ADHD wykazano w trzech kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci w wieku 6-12 lat, trzech kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży w wieku 13-17 lat, trzech kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat oraz czterech kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych spełniających kryteria ADHD wg DSM-IV TR.

W badaniach klinicznych u dzieci i dorosłych stosowano dawkowanie raz na dobę, rano. Efekt kliniczny lisdeksamfetaminy dimezylanu utrzymywał się po 13 godzinach od podania dawki u dzieci i po 14 godzinach od podania dawki u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Znamiennie większą skuteczność kliniczną lisdeksamfetaminy dimezylanu w porównaniu z placebo potwierdzono w kluczowym europejskim badaniu fazy III SPD489325, prowadzonym z optymalizowaną dawką w grupie 336 pacjentów, w wieku 6-17 lat, przez 7 tygodni, metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i zastosowaniem grup kontrolnych otrzymujących placebo i aktywny komparator.

Skala nasilenia objawów ADHD (ADHD-RS-IV) jest stosowana do oceny nasilenia głównych objawów zaburzenia. Leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem umożliwiło zmniejszenie średniego wyniku w skali ADHD-RS-IV o 18,6 ($p<0,001$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi (po uwzględnieniu efektu placebo). W grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo obserwowano istotnie większy ($p<0,001$) odsetek pacjentów spełniających ustalone kryteria odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie łącznego wyniku ADHD-RS-IV o ≥30% od wartości wyjściowych oraz wynik w skali ogólnej oceny poprawy klinicznej [CGI-I] 1 lub 2) na każdej wizycie podczas leczenia i na wizycie w celu oceny punktu końcowego. Punkt końcowy badania zdefiniowano w Tabeli 1. W grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo obserwowano również istotnie lepsze wyniki pojedynczych składowych odpowiedzi klinicznej zdefiniowanej w badaniu. Po zakończeniu leczenia średnie nasilenie objawów ADHD utrzymywało się poniżej wartości wyjściowych, co wskazuje na brak efektu „z odbicia".

W badaniach klinicznych potwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów oraz istotną poprawę parametrów funkcjonalnych u pacjentów leczonych lisdeksamfetaminy dimezylanem. W badaniu SPD489-325 u 75,0% pacjentów w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem stwierdzono „bardzo znaczną" lub „znaczną poprawę" w skali CGI-I; w grupie otrzymującej placebo, analogiczny wynik uzyskano u 14,2% pacjentów ($p<0,001$).

W grupach leczonych lisdeksamfetaminy dimezylanem wykazano istotną poprawę wyników w nauce, ocenianych na podstawie formularzy oceny zdrowia dziecka według rodziców oraz oceny choroby według dziecka, wchodzących w skład kwestionariusza jakości życia związanej ze stanem zdrowia (CHIP-CE:PRF) w obszarze oceny osiągnięć. W grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem potwierdzono istotną poprawę w porównaniu z wynikami wyjściowymi (lisdeksamfetaminy dimezylan: 9,4 vs. placebo -1,1; średnia różnicy pomiędzy grupami 10,5 ($p < 0,001$).

Tabela 1: Wyniki badania SPD489-325 - punkt końcowy[1] (analiza pełnego zbioru danych)

	Lisdeksamfetaminy dimezylan	Placebo	Metylfenidatu chlorowodorek
Zmiana sumarycznego wyniku wg ADHD-RS IV			
Średnia oceniana metodą najmniejszych kwadratów	-24,3	-5,7	-18,7
Rozmiar efektu (w porównaniu z placebo)	1,804	Nie dotyczy	1,263
p (w porównaniu z placebo)	<0,001	Nie dotyczy	<0,001
Poprawa wg kryteriów ADHD-RS-IV			
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie[2]	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)
Różnica odpowiedzi na leczenie (w porównaniu z placebo)	61,0	Nie dotyczy	45,6
p (w porównaniu z placebo)	<0,001	Nie dotyczy	<0,001
Poprawa wg CGI-I			
Pacjenci z poprawą[3]	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9 % (63/107)
Różnica pod względem poprawy (w porównaniu z placebo)	60,8	Nie dotyczy	44,7
p (w porównaniu z placebo)	<0,001	Nie dotyczy	<0,001
Zmiana w skali CHIP-CE: Domena osiągnięć PRF			
Średnia oceniana metodą najmniejszych kwadratów	9,4	-1,1	6,4
Rozmiar efektu (w porównaniu z placebo)	1,280	Nie dotyczy	0,912
p (w porównaniu z placebo)	<0,001	Nie dotyczy	<0,001

[1] Punkt końcowy: ostatnia wizyta w trakcie leczenia po wizycie wyjściowej w okresie ustalania optymalnej dawki lub w okresie kontynuowania stałej dawki (wizyty 1-7), w której zgromadzono dane badawcze.
[2] Odpowiedź: zmniejszenie wyniku w sumarycznej skali ADHD-RS-IV o ≥30% w porównaniu z wynikiem wyjściowym.
[3] Poprawa: „bardzo znaczna poprawa" lub „znaczna poprawa".

Podobne wyniki oceniane w skalach ADHD-RS i CGI-I wykazano w USA w dwóch badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo w grupach 297 dzieci oraz 314 młodzieży.

Działanie lisdeksamfetaminy dimezylanu oceniano w 9-tygodniowym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną, otrzymującą atomoksetynę obejmującym 267 dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat, spełniających kryteria ADHD wg DSM-IV. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy leczonej produktem Elvanse raz na dobę w zoptymalizowanej dawce 30 mg, 50 mg lub 70 mg lub atomoksetynę w dawce maksymalnej 100 mg, dostosowanej do masy ciała. W 4-tygodniowym okresie optymalizacji dawkowania, dawkę zmieniano do uzyskania dawki optymalnej, biorąc pod uwagę działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) oraz ocenę kliniczną. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wynik w skali CGI-I równy 1 (bardzo znaczna poprawa) lub 2 (znaczna poprawa) podczas którejkolwiek wizyty w okresie podwójnie ślepej próby. Leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem zapewniało krótszy okres do uzyskania odpowiedzi na leczenie: mediana wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem wyniosła 13,0 dni, a w grupie leczonej atomoksetyną 21,0 dni (p=0,003). Podczas wszystkich wizyt w okresie podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie był większy w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem niż w grupie leczonej atomoksetyną, a różnice pomiędzy grupami badawczymi wynosiły 16-24%. W punkcie końcowym badania zmiany od średnich wartości wyjściowych ocenianych metodą najmniejszych kwadratów w łącznym wyniku ADHD-RS-IV wyniosły -26,1 w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem i -19,7 w grupie leczonej atomoksetyną (różnica pomiędzy grupami -6,4).

W grupie młodzieży w wieku 13-17 lat przeprowadzono dwa badania kliniczne metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (OROS-MPH [Concerta]). W obu badaniach były również obecne grupy placebo. W 8-tygodniowym badaniu mającym na celu optymalizację dawkowania (SPD489-405), przez 5 tygodni dostosowywano dawkowanie, a przez 3 tygodnie stosowano ustalone dawkowanie. W okresie dostosowywania dawkowania, dawkę zmieniano raz w tygodniu, biorąc pod uwagę TEAEs oraz odpowiedź kliniczną, do uzyskania dawki optymalnej 30, 50 lub 70 mg/dobę (pacjenci z grupy SPD489) lub 18, 36, 54 lub 72 mg/dobę (pacjenci z grupy OROS-MPH), która była następnie stosowana przez 3 tygodnie ustalonego dawkowania. Średnie dawki w punkcie końcowym wynosiły dla SPD489 oraz OROS-MPH, odpowiednio, 57,9 mg oraz 55,8 mg. W tym badaniu nie wykazano w 8. tygodniu istotnej statystycznie przewagi SPD489 ani OROS-MPH nad drugim leczeniem. W 6-tygodniowym badaniu z zastosowaniem stałej dawki (SPD489-406), przez 4 tygodnie prowadzono wymuszone dostosowanie dawkowania, a przez 2 tygodnie stosowano ustalone dawkowanie. Porównując największe zastosowane dawki SPD489 (70 mg) oraz OROS-MPH (72 mg), stwierdzono przewagę leczenia SPD489 nad OROS-MPH, zmierzoną na podstawie zarówno pierwotnej analizy skuteczności (zmiana sumarycznego wyniku w skali ADHD-RS od wartości wyjściowej do 6. tygodnia) oraz kluczowej, wtórnej analizy skuteczności (zmiana wyniku w skali CGI-I od początku badania do ostatniej wizyty) (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Zmiana od wartości wyjściowej sumarycznego wyniku w skali ADHD-RS-IV oraz punktu końcowego skali CGI-I (analiza pełnego zbioru danych)

SPD489-405	**Pierwotna analiza ADHD-RS-IV w 8. tygodniu**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Całkowity wynik w punkcie wyjściowym	N Średnia (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Zmiana od punktu wyjściowego do 8. tygodnia	N Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] *p*	Nie dotyczy	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	Nie dotyczy
	Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] *p*	Nie dotyczy	-12,2 (1,45) -15,1; -9,4 1,16 <0,0001	-10,1 (1,43) -13,0; -7,3 0,97 <0,0001
	Punkt końcowy w kluczowej, wtórnej analizie CGI-I				
	Liczba uczestników (n)		89	178	184
	Poprawa (%) [c] Brak poprawy (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH [e] Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo [e]		Nie dotyczy Nie dotyczy	0,6165 <0,0001	Nie dotyczy <0,0001

SPD489-406	**Pierwotna analiza ADHD-RS-IV w 6. tygodniu**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Całkowity wynik w punkcie wyjściowym	N Średnia (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Zmiana od punktu początkowego do 6. tygodnia	N Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] *p*	Nie dotyczy	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	Nie dotyczy
	Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] *p*	Nie dotyczy	-8,5 (1,27) -11,0; -6,0 0,82 <0,0001	-5,1 (1,27) -7,6; -2,6 0,50 <0,0001
	Punkt końcowy w kluczowej, wtórnej analizie CGI-I				
	Liczba uczestników (n)		106	210	216
	Poprawa (%) [c] Brak poprawy (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH [e] Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo [e]		Nie dotyczy Nie dotyczy	0,0188 <0,0001	Nie dotyczy 0,0002

[a] Na podstawie modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych, w którym uwzględniono grupę badaną, wizyty zaplanowane, interakcję grupy badanej w czasie wizyty potraktowaną jako czynnik zmienny, sumaryczny wynik skali ADHD-RS-IV w punkcie wyjściowym potraktowany jako współzmienna oraz dopasowanie wartości sumarycznego wyniku w skali ADHD-RS-IV w punkcie wyjściowym uwzględniające interakcję w czasie wizyty. Model oparty o metodę oceny REML z wykorzystaniem niestrukturyzowanej kowariancji.
[b] Rozmiar efektu oznacza różnicę pomiędzy średnimi obliczonymi metodą najmniejszych kwadratów podzielonymi przez oszacowane odchylenie standardowe z niestrukturyzowanej macierzy kowariancji.
[c] „Poprawa" oznacza „bardzo znaczną poprawę" lub „znaczną poprawę".
[d] „Brak poprawy" oznacza „bardzo nieznaczną poprawę", „brak zmiany", „nieznaczne pogorszenie", „znaczne pogorszenie" lub „bardzo znaczne pogorszenie".
[e] Z testu Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyfikację pod względem wyników analizy CGI-S w punkcie wyjściowym.
Uwaga: N = liczba uczestników w każdej z grup badanych, n = liczba uczestników włączonych do analizy.

2-letnie otwarte badanie bezpieczeństwa w grupie dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) z ADHD obejmowało 314 pacjentów. Z grupy tej 191 pacjentów ukończyło badanie.

Utrzymywanie się efektu leczniczego wykazano ponadto w badaniu oceniającym zakończenie leczenia metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymująca placebo wśród 157 dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z rozpoznaniem ADHD wg kryteriów DSM-IV. Po ustaleniu

optymalnej dawki, metodą otwartej próby leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem stosowano przez co najmniej 26 tygodni, a następnie zakończono w ciągu 6 tygodni. Pacjentów spełniających kryteria, losowo kwalifikowano do grupy kontynuującej leczenie zoptymalizowaną dawką lisdeksamfetaminy dimezylanu lub otrzymującej placebo. Podczas 6 tygodni badania metodą podwójnie ślepej próby obserwowano nawrót objawów (niepowodzenie leczenia) definiowany jako zwiększenie (pogorszenie) wyniku w sumarycznej skali ADHD-RS o ≥50% oraz zwiększenie wyniku w skali CGI-S o ≥2 punkty w porównaniu z wartościami na początku fazy wycofywania leczenia prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. Odsetki niepowodzeń leczenia były znacznie mniejsze w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem (15,8%) niż w grupie otrzymującej placebo (67,5%; p<0,001). U większości (70,3%) pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia pogorszenie objawów ADHD obserwowano podczas wizyty w 2. tygodniu po randomizacji lub przed tą wizytą, niezależnie od stosowanego leczenia.

U dzieci w wieku przedszkolnym (tj. w wieku od 4 do 5 lat) z ADHD przeprowadzono badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 5:5:5:5:6 do grupy otrzymującej lisdeksamfetaminy dimezylan (w dawkach 5, 10, 20, 30 mg) lub placebo (patrz również punkt 5.2). Czas trwania badania metodą podwójnie ślepej próby wynosił 6 tygodni. W badaniu tym najczęściej zgłaszanymi TEAEs u osób otrzymujących lisdeksamfetaminy dimezylan był zmniejszony apetyt (13,7% uczestników), drażliwość (9,6% uczestników) oraz chwiejność emocjonalna i kaszel (po 4,8% uczestników). W 52-tygodniowym badaniu otwartym najczęstszym TEAE był zmniejszony apetyt (15,9%) (patrz punkt 4.8).

Osoby dorosłe

Skuteczność lisdeksamfetaminy dimezylanu w leczeniu osób dorosłych spełniających kryteria ADHD wg DSM-IV-TR wykazano w ramach czterech badań z grupą kontrolną, w których udział wzięło 846 pacjentów.

Pierwsze badanie z udziałem osób dorosłych było randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym w grupach równoległych wśród osób dorosłych (n=420). W ramach tego trwającego 4 tygodnie badania pacjenci zostali zrandomizowani do grup badanych otrzymujących lisdeksamfetaminy dimezylan w ustalonej dawce wynoszącej 30 mg, 50 mg lub 70 mg albo placebo. Wszyscy uczestnicy przyjmujący lisdeksamfetaminy dimezylan otrzymywali przez pierwszy tydzień leczenia dawkę 30 mg. Uczestnikom przydzielonym do grup, którym przypisano dawki 50 mg i 70 mg, dawkę zwiększano o 20 mg na tydzień – aż do osiągnięcia przypisanej dawki. W punkcie końcowym w przypadku wszystkich dawek lisdeksamfetaminy dimezylanu stwierdzono – na podstawie ocen badacza dokonywanych z użyciem skali nasilenia objawów ADHD z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów (ADHD-RS) – znaczną poprawę w zakresie objawów ADHD względem placebo (patrz Tabela 1). Leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem znacząco zmniejszyło stopień zaburzeń funkcjonowania, na co wskazuje poprawa wyniku w skali ogólnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I) względem placebo.

Tabela 3: Zmiana wyniku w skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów od punktu wyjściowego do punktu końcowego[1] (analiza pełnego zbioru danych)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Całkowity wynik w punkcie wyjściowym	N	62	115	117	120
	Średnia (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Zmiana od punktu wyjściowego do punktu końcowego	N	62	115	117	120
	Średnia LS (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Różnica uwzględniająca efekt placebo	Średnia LS (95% CI)	Nie dotyczy	-8,04 (-12,14, -3,95)	-9,16 (-13,25, -5,08)	-10,41 (-14,49, -6,33)
	Wartość p		<0,0001	<0,0001	<0,0001

[1] Punkt końcowy to ostatni tydzień leczenia po randomizacji, w którym ustala się obowiązujący całkowity wynik w skali ADHD-RS-IV.
Uwaga: wartości CI oraz p wyznaczono na podstawie testu Dunneta; wartości p stanowią skorygowane wartości p i należy je porównywać z krytycznym poziomem alfa wynoszącym 0,05.
LS = metoda najmniejszych kwadratów; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy.

Drugie badanie z udziałem osób dorosłych było 10-tygodniowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, mającym na celu ocenę zmiany zachowań w obszarze funkcji wykonawczych, głównych efektów związanych z jakością życia oraz objawów ADHD u osób dorosłych z ADHD i klinicznie istotnym zaburzeniem funkcji wykonawczych. Do badania włączono osoby dorosłe w wieku 18–55 lat (n=161) spełniające kryteria ADHD wg DSM-IV, co potwierdził ustalony na podstawie informacji od uczestników wynik GEC (Global Executive Composite) T-score w skali BRIEF-A (Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) wynoszący ≥65 oraz wynoszący ≥28 wynik w przeznaczonej dla osób dorosłych skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów uzyskany na etapie wizyty wyjściowej. W 10. tygodniu średni wynik GEC T-score w skali BRIEF-A wyniósł 68,3 w przypadku grupy otrzymującej placebo oraz 57,2 w przypadku grupy otrzymującej SPD489, co odpowiadało zmianie średniej obliczanej metodą najmniejszych kwadratów odpowiednio o -11,1 i -22,3 względem wartości w punkcie wyjściowym. Rozmiar efektu wyniósł 0,74 na korzyść grupy otrzymującej SPD489. Różnica w zmianie średniej obliczanej metodą najmniejszych kwadratów pomiędzy punktem wyjściowym a 10. tygodniem (-11,2) była wyraźnie korzystniejsza w grupie otrzymującej lisdeksamfetaminy dimezylan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (p<0,0001). Wszystkie drugorzędowe kryteria oceny skuteczności modułu AIM-A (Adult ADHD Impact Module), skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów, skali CGI-I oraz wynik T-score indeksu ADHD wg skali CAARS-O:S (Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version) były wyraźnie korzystniejsze w grupie otrzymującej lisdeksamfetaminy dimezylan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Trzecie badanie z udziałem osób dorosłych było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem w układzie naprzemiennym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. To badanie lisdeksamfetaminy dimezylanu opracowano z myślą o symulacji środowiska pracy i włączono do niego 142 osoby dorosłe. Po trwającej 4 tygodnie fazie optymalizacji dawki lisdeksamfetaminy dimezylanu (30 mg, 50 mg lub 70 mg na dobę przyjmowane rano) prowadzonej metodą otwartej próby uczestników zrandomizowano do jednego z dwóch schematów leczenia: 1) przyjmowanie przez tydzień lisdeksamfetaminy dimezylanu, a następnie przez tydzień placebo lub 2) przyjmowanie przez tydzień placebo, a następnie przez tydzień lisdeksamfetaminy dimezylanu. Na koniec każdego tygodnia przeprowadzano ocenę skuteczności, wykorzystując do tego celu test PERMP (Permanent Product Measure of Performance). PERMP to dostosowany do umiejętności test matematyczny, który pozwala na ocenę skupienia uwagi w przypadku ADHD. W porównaniu z placebo stosowanie lisdeksamfetaminy dimezylanu pozwoliło osiągnąć statystycznie istotną poprawę w zakresie skupienia uwagi we wszystkich punktach czasowych po podaniu dawki, co wykazały pomiary średnich wyników całkowitych PERMP na przestrzeni jednego dnia ocen, jak również w każdym punkcie czasowym, w którym dokonywany był pomiar. Oceny PERMP przeprowadzano przed podaniem dawki (-0,5 godz.) oraz po upływie 2, 4, 8, 10, 12 i 14 godzin od podania dawki.

Czwarte badanie z udziałem osób dorosłych miało na celu ocenę w zakresie utrzymania skuteczności. Było to badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w zakresie zakończenia stosowania leczenia, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, i obejmowało osoby dorosłe w wieku 18–55 lat (n=123), które spełniły kryteria ADHD wg DSM-IV. W momencie włączenia do badania uczestnicy musieli mieć udokumentowane trwające co najmniej 6 miesięcy leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem oraz wykazywać odpowiedź na leczenie definiowaną jako wynik w skali CGI-S ≤3 oraz całkowity wynik w skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów wynoszący <22. Całkowity wynik w skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów służy do oceny podstawowych objawów ADHD. Uczestnicy, u których w 3. tygodniu fazy leczenia metodą otwartej próby utrzymała się odpowiedź na leczenie (n=116), kwalifikowali się do udziału w prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby fazie z randomizacją w zakresie zakończenia stosowania leczenia i otrzymywali dawkę początkową lisdeksamfetaminy dimezylanu (n=56) lub placebo (n=60). O utrzymaniu skuteczności wśród uczestników przyjmujących lisdeksamfetaminy dimezylan świadczył znacznie niższy odsetek przypadków nieskuteczności leczenia (<9%) niż wśród uczestników przyjmujących placebo (75%) w prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby fazie z randomizacją w zakresie zakończenia stosowania leczenia. Nieskuteczność leczenia definiowano jako wynoszący ≥50% wzrost (nasilenie) całkowitego wyniku w skali ADHD-RS z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów oraz wzrost wyniku w skali CGI-S wynoszący ≥2 punkty względem wyników w momencie włączenia do prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby fazy z randomizacją w zakresie zakończenia stosowania leczenia.

Badania ryzyka nadużywania leku

W badaniu oceniającym potencjał uzależniający w grupie osób z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania substancji psychoaktywnych stosowano lisdeksamfetaminy dimezylan w dawce 100 mg i siarczan D-amfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu w równoważnej dawce 40 mg. Głównym punktem końcowym badania był wynik w subiektywnej skali „zadowolenia z działania leku”. W grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem w dawce 100 mg uzyskano znacznie lepszy wynik niż w grupie leczonej preparatem deksamfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu. Z kolei w przypadku stosowania doustnego lisdeksamfetaminy dimezylanu w dawce 150 mg odpowiedzi na skali zadowolenia były wyższe i porównywalne z wynikami w grupach stosujących doustnie deksamfetaminę w dawce 40 mg o natychmiastowym uwalnianiu i dietylopropion w dawce 200 mg.

Po dożylnym podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu w dawce 50 mg pacjentom z dodatnim wywiadem w kierunku nadużywania substancji odurzających uzyskano odpowiedzi wskazujące na „przyjemne działanie leku”, „euforię”, „działanie podobne do amfetaminy”, oraz „działanie podobne do benzedryny” w stopniu większym niż placebo, jednak mniejszym niż w przypadku d-amfetaminy podawanej w analogicznej dawce dożylnej 20 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u zdrowych dorosłych i dzieci w wieku 6-12 lat z rozpoznaniem ADHD lisdeksamfetaminy dimezylan ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Uważa się, że we wchłanianiu pośredniczy wysokowydajne białko transportowe PEPT1.

Pokarm nie wpływa na wartości AUC ani C_{max} deksamfetaminy u zdrowych dorosłych po doustnym podaniu 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, jednak powoduje wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę (od około 3,8 godz. na czczo do 4,7 godz. po przyjęciu pokarmu o dużej zawartości tłuszczu). W przypadku przyjęcia leku po 8 godzinach niespożywania pokarmów AUC dla lisdeksamfetaminy dimezylanu w postaci doustnego roztworu i w postaci nienaruszonych kapsułek jest podobne.

Dystrybucja

U 18 dzieci w wieku 6-12 lat z rozpoznaniem ADHD T_{max} deksamfetaminy wynosił około 3,5 godziny, po doustnym przyjęciu lisdeksamfetaminy dimezylanu w pojedynczej dawce 30 mg, 50 mg lub 70 mg podanej rano po 8-godzinnym okresie bez jedzenia. T_{max} lisdeksamfetaminy dimezylanu wynosił około 1 godzinę. U dzieci w wieku 6-12 lat potwierdzono liniową farmakokinetykę po doustnym jednorazowym podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu w dawkach od 30 mg do 70 mg.

U dorosłych kobiet AUC i C_{max} deksamfetaminy były mniejsze odpowiednio o 22% i 12% niż u mężczyzn po 7 dniach stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu raz na dobę w dawce 70 mg/dobę (po uwzględnieniu masy ciała i dawki). U dziewczynek AUC i C_{max} były takie same jak u chłopców po podaniu pojedynczych dawek w zakresie 30-70 mg.

Nie stwierdzono akumulacji D-amfetaminy w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych osób. Nie stwierdzono akumulacji lisdeksamfetaminy dimezylanu po okresie stosowania jednej dawki na dobę przez 7 kolejnych dni.

Metabolizm

Lisdeksamfetaminy dimezylan jest metabolizowany do D-amfetaminy i L-lizyny głównie w reakcji hydrolizy zachodzącej w erytrocytach. Erytrocyty mają dużą pojemność metaboliczną dla lisdeksamfetaminy: w badaniach *in vitro* potwierdzono znaczną hydrolizę również we krwi o niewielkim hematokrycie. Lisdeksamfetamina nie jest metabolizowana przez układ enzymatyczny cytochromu P-450.

Amfetamina jest metabolizowana do 4-hydroksyamfetaminy po utlenieniu w pozycji 4 pierścienia benzenowego, do alfa-hydroksyamfetaminy po utlenieniu łańcucha karbonylowego alfa lub do norefedryny po utlenieniu łańcucha karbonylowego beta. Norefedryna i 4-hydroksyamfetamina są aktywne biologicznie. Obie substancje są utleniane do 4-hydroksynorefedryny. Alfa-hydroksyamfetamina jest przekształcana do fenyloacetonu w reakcji dezaminacji, który kolei podlega przemianom do kwasu benzoesowego, a następnie pochodnej skoniugowanej z glukuronianem i glicyną (kwas hipurowy). Nie zdefiniowano enzymów uczestniczących w metabolizmie amfetaminy, jednak wiadomo, że tworzenie 4-hydroksyamfetaminy zachodzi za pośrednictwem układu CYP2D6.

Eliminacja

U 6 zdrowych ochotników, po doustnym podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu w dawce 70 mg znakowanej radioizotopem po 120 godzinach od przyjęcia leku około 96% doustnej dawki radioaktywności zostaje wydalone z moczem, a 0,3% z kałem. Dawka radioaktywności w moczu pochodzi w 42% z amfetaminy, w 25% z kwasu hipurowego i w 2% z niezmienionej lisdeksamfetaminy. Niezmieniona lisdeksamfetamina jest wykrywalna w osoczu w niewielkich ilościach przez krótki okres (do 8 godzin od podania). W badaniach lisdeksamfetaminy dimezylanu u ochotników okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza najczęściej nie przekraczał jednej godziny. Okres półtrwania deksamfetaminy wynosi 11 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne deksamfetaminy, oceniane na podstawie klirensu, są podobne u dzieci w wieku 6-12 lat, młodzieży w wieku 13-17 lat z rozpoznaniem ADHD oraz u zdrowych dorosłych ochotników po skorygowaniu względem masy ciała.

Ogólnoustrojowa ekspozycja na deksamfetaminę po podaniu tej samej dawki, w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych w różnych grupach etnicznych. Brak dowodów na zależność farmakokinetyki deksamfetaminy od rasy.

Na podstawie badania farmakokinetyki wśród 40 pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (pięć 8-osobowych grup z rozpoznaniem odpowiednio, prawidłowej czynności nerek, łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej oraz schyłkowej niewydolności nerek) stwierdzono zmniejszenie klirensu deksamfetaminy od 0,7 L/godz./kg mc. (grupa z prawidłową czynnością nerek) do 0,4 L/godz./kg mc. (grupa z ciężką niewydolnością nerek - GFR od 15 do <30 mL/min/1,73 m^2 lub klirens kreatyniny <30 mL/min).

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średnia ekspozycja na deksamfetaminę w stanie stacjonarnym była o około 44% większa u dzieci w wieku od 4 do 5 lat w porównaniu z populacją dzieci w wieku od 6 do 11 lat otrzymujących tę samą dawkę (30 mg/dobę).

W badaniu 47 osób w wieku 55 lat lub starszych klirens deksamfetaminy wynosił około 0,7 L/godz./kg mc. W grupie w wieku 55-74 lat i 0,55 L/godz./kg mc. w grupie w wieku ≥75 lat. Analogiczne wartości były nieznacznie wyższe w młodszej grupie pacjentów - klirens wynosił około 1 L/godz./kg mc. u osób w wieku 18-45 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania podatności na nadużywanie wskazują, że lisdeksamfetaminy dimezylan może wywoływać u szczurów i małp subiektywne działanie, podobne do pobudzającego działania deksamfetaminy na ośrodkowy układ nerwowy. Jednak działanie to jest opóźnione i przemijające, podczas gdy wpływ na układ nagrody określony w badaniach dotyczących samodzielnego podawania jest niższy niż w przypadku metylofenidatu lub kokainy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano głównie zmiany zachowania, w tym zwiększenie aktywności typowe dla działania środków psychostymulujących. Uważa się, że zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu i spowolnienie wzrostu jest skutkiem nasilonego działania farmakologicznego leku.

W badaniach *in vitro* w teście Amesa oraz teście komórek chłoniaka myszy, ani w badaniach *in vivo* w teście mikrojądrowym mysich komórek szpiku nie stwierdzono działania genotoksycznego lisdeksamfetaminy dimezylanu. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości lisdeksamfetaminy dimezylanu. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego po podaniu mieszaniny enancjomerów D i L amfetaminy w stosunku 1:1 po 2 latach stosowania z pokarmem w dawkach do 30 mg/kg mc./dobę u samców myszy, 19 mg/kg mc./dobę u samic myszy i 5 mg/kg mc./dobę u samców i samic szczurów.

Nie stwierdzono wpływu na rozwój ani przeżywalność zarodków i płodów po podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu ciężarnym szczurom w dawkach do 40 mg/kg mc./dobę i ciężarnym królikom w dawkach do 120 mg/kg mc./dobę.

W badaniu toksyczności ostrej podanie dużych dawek amfetaminy (enancjomeru D lub mieszaniny enancjomerów D i L) wywoływało u gryzoni długotrwały wpływ neurotoksyczny, w tym nieodwracalne uszkodzenie włókien nerwowych. Jednak w ostatecznych badaniach toksyczności lisdeksamfetaminy dimezylanu u młodych osobników szczurów i psów, niekorzystne zmiany dotyczące ośrodkowego układu nerwowego nie były widoczne. Znaczenie tych odkryć dla ludzi jest nieznane.

Stosowanie mieszaniny enancjomerów D i L amfetaminy w stosunku 3:1 w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę nie powodowało zaburzeń rozrodu ani rozwoju we wczesnym okresie zarodkowym u szczurów.

Wyniki badań na gryzoniach wskazują, że ekspozycja na amfetaminę (enancjomer D lub mieszanina enancjomerów D i L) w dawkach zbliżonych do stosowanych w praktyce klinicznej w okresie

prenatalnym lub wcześnie po narodzeniu może prowadzić do długotrwałych zmian neurochemicznych i behawioralnych. Opisywano następujące zmiany behawioralne: zaburzenia uczenia i zaburzenia pamięci, zmiany aktywności ruchowej oraz zmiany w sferze funkcji seksualnych.
Nie przeprowadzono analogicznych badań z użyciem lisdeksamfetaminy dimezylanu. Jednak w badaniu toksyczności u młodych osobników szczurów, uwzględniającym ocenę płodności po zaprzestaniu leczenia lisdeksamfetaminy dimezylanem, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Magnezu stearynian (E 572)

Osłonka kapsułki

Żelatyna

20 mg: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172).
30 mg: tytanu dwutlenek (E 171), erytrozyna (E 127).
40 mg: tytanu dwutlenek (E 171), błękit brylantowy FCF (E 133), żelaza tlenek czarny (E 172) i żelaza tlenek żółty (E 172).
50 mg: tytanu dwutlenek (E 171), błękit brylantowy FCF (E 133).
60 mg: tytanu dwutlenek (E 171), błękit brylantowy FCF (E 133).
70 mg: tytanu dwutlenek (E 171), błękit brylantowy FCF (E 133), erytrozyna (E 127).

Tusz do nadruku

Szelak (E 904)
Potasu wodorotlenek (E 525)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy (E 1520)
Amonowy wodorotlenek stężony (E 527)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci z wkładką uszczelniającą w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 30 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg: Pozwolenie nr 28422
30 mg: Pozwolenie nr 28423
40 mg: Pozwolenie nr 28424
50 mg: Pozwolenie nr 28425
60 mg: Pozwolenie nr 28426
70 mg: Pozwolenie nr 28427

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18 czerwca 2026 r.