CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisdexamfetamine Aristo, 20 mg, kapsułki, twarde
Lisdexamfetamine Aristo, 30 mg, kapsułki, twarde
Lisdexamfetamine Aristo, 40 mg, kapsułki, twarde
Lisdexamfetamine Aristo, 50 mg, kapsułki, twarde
Lisdexamfetamine Aristo, 60 mg, kapsułki, twarde
Lisdexamfetamine Aristo, 70 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisdexamfetamine Aristo, 20 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 20 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 5,9 mg deksamfetaminy.

Lisdexamfetamine Aristo, 30 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 30 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 8,9 mg deksamfetaminy.

Lisdexamfetamine Aristo, 40 mg, kapsułki, twarde:
Każda kapsułka zawiera 40 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 11,9 mg deksamfetaminy.

Lisdexamfetamine Aristo, 50 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 50 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 14,8 mg deksamfetaminy.

Lisdexamfetamine Aristo, 60 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 60 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, co odpowiada 17,8 mg deksamfetaminy.

Lisdexamfetamine Aristo, 70 mg, kapsułki, twarde
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.

Lisdexamfetamine Aristo, 20 mg, kapsułki, twarde
Białe wieczko i biały korpus; napis „ALV” nadrukowany osiowo na białym wieczku, napis „563” nadrukowany osiowo na białym korpusie; wszystkie nadruki szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Lisdexamfetamine Aristo, 30 mg, kapsułki, twarde
Pomarańczowe wieczko i biały korpus, "ALV" nadrukowany osiowo na pomarańczowym wieczku, "564" nadrukowany osiowo na białym korpusie, wszystkie nadruki wykonane szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Lisdexamfetamine Aristo, 40 mg, kapsułki, twarde

Jasnoniebieskie wieczko i biały korpus; napis „ALV” nadrukowany osiowo na jasnoniebieskim wieczku, napis „565” nadrukowany osiowo na białym korpusie; wszystkie nadruki szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Lisdexamfetamine Aristo, 50 mg, kapsułki, twarde
Ciemnoniebieskie wieczko i biały korpus, napis "ALV" nadrukowany osiowo na ciemnoniebieskim wieczku, napis "566" nadrukowany osiowo na białym korpusie, wszystkie nadruki wykonane szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Lisdexamfetamine Aristo, 60 mg, kapsułki, twarde
Niebieskie wieczko i niebieski korpus; napis „ALV” nadrukowany osiowo na niebieskim wieczku, napis „567” nadrukowany osiowo na niebieskim korpusie; wszystkie nadruki wykonane szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Lisdexamfetamine Aristo, 70 mg, kapsułki, twarde
Pomarańczowe wieczko i niebieski korpus, napis "ALV" nadrukowany osiowo na pomarańczowym wieczku, napis "568" nadrukowany osiowo na niebieskim korpusie, wszystkie nadruki wykonane szarym tuszem. Kapsułki zawierają proszek w kolorze od białego do bladożółtego.

Każda kapsułka ma około 16 mm długości i 6 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lisdexamfetamine Aristo jest wskazany do stosowania jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) u dzieci w wieku 6 lat i powyżej, u których wcześniejsze leczenie metylfenidatem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Produkt leczniczy Lisdexamfetamine Aristo jest również wskazany do stosowania jako część kompleksowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u osób dorosłych z objawami ADHD występującymi wcześniej w dzieciństwie.

Leczenie musi prowadzić specjalista doświadczony w leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci i (lub) młodzieży (pacjenci pediatryczni) lub specjalisty doświadczonego w leczeniu zaburzeń zachowania (u pacjentów dorosłych). Rozpoznanie stawia się na podstawie szczegółowego wywiadu i badania lekarskiego, zgodnie z obowiązującymi kryteriami DSM lub wytycznymi ICD. Diagnozy nie można postawić na podstawie obecności wyłącznie jednego lub kilku objawów.

U dorosłych wymagana jest obecność wcześniejszych objawów ADHD w dzieciństwie i powinna być potwierdzona retrospektywnie (zgodnie z dokumentacją medyczną pacjenta lub, jeśli nie jest ona dostępna, za pomocą odpowiednich i ustrukturyzowanych narzędzi lub wywiadów). Na podstawie oceny klinicznej pacjenci powinni mieć co najmniej umiarkowanie nasilone ADHD, na co wskazuje co najmniej umiarkowane zaburzenie funkcjonowania w dwóch lub więcej środowiskach (na przykład funkcjonowanie społeczne, akademickie i (lub) zawodowe), wpływające na kilka aspektów życia danej osoby.

Specyficzna etiologia tego zespołu jest nieznana i nie ma jednego testu diagnostycznego. Właściwa diagnoza wymaga wykorzystania wywiadu medycznego i specjalistycznego wywiadu psychologicznego, edukacyjnego i społecznego.

Produkt leczniczy Lisdexamfetamine Aristo nie jest wskazany u wszystkich pacjentów z ADHD, a decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego musi uwzględniać profil pacjenta, w tym wnikliwą ocenę nasilenia i czasu trwania objawów pacjenta, możliwość nadużywania, niewłaściwego stosowania lub przekazania leku osobie nieuprawnionej oraz odpowiedź kliniczną na jakiekolwiek

wcześniejsze farmakoterapie stosowane w leczeniu ADHD.

Kompleksowy program leczenia zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne, behawioralne, zawodowe i społeczne, a także farmakoterapię, w stosownych przypadkach, i ma na celu ustabilizowanie pacjenta z zespołem behawioralnym charakteryzującym się objawami, które mogą obejmować przewlekłą historię krótkiego okresu koncentracji uwagi, rozproszenie uwagi, labilność emocjonalną, impulsywność, umiarkowaną do ciężkiej nadpobudliwości, niewielkie objawy neurologiczne i nieprawidłowe EEG. Uczenie się może, ale nie musi, być zaburzone (w przypadku pacjentów pediatrycznych).

Bardzo istotne jest odpowiednie środowisko edukacyjne (w przypadku pacjentów pediatrycznych) i zwykle konieczna jest również interwencja psychospołeczna. Leczenie lisdeksamfetainą można rozpocząć jedynie zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi rozpocząć się pod nadzorem specjalisty w dziedzinie zaburzeń zachowania.

Badanie pacjenta przed leczeniem
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, występujące w przeszłości i współistniejące obecnie zaburzenia psychiczne lub objawy ogólne, przypadki nagłej śmierci sercowej (lub) niewyjaśnionego zgonu w rodzinie oraz dokładny pomiar masy ciała przed leczeniem. W przypadku dzieci i młodzieży należy dokładnie zmierzyć wzrost i masę ciała, a wyniki zapisać na siatce centylowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych leków psychostymulujących, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lisdexamfetamine Aristo należy ocenić ryzyko nadużywania, stosowania niezgodnego z zaleceniami lub przekazania leku osobie nieuprawnionej (patrz punkt 4.4).

Kontrole podczas leczenia

Podczas leczenia należy kontrolować wzrost (u pacjentów pediatrycznych), 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 wyniki należy zapisywać na siatce centylowej.
- Wzrost, masę ciała i informacje o apetycie u dzieci i młodzieży należy zapisywać co najmniej raz na 6 miesięcy przy okazji uzupełniania siatki centylowej.
- Należy regularnie kontrolować masę ciała u pacjentów dorosłych.
- Nowe lub nasilające się dotychczasowe zaburzenia psychiczne należy rejestrować co najmniej raz na 6 miesięcy, po każdej zmianie dawki i podczas każdej wizyty.

Należy monitorować pacjentów pod kątem ryzyka przekazania produktu leczniczego nieuprawnionej osobie, 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 Lisdexamfetamine Aristo.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg raz na dobę, rano. Jeśli w ocenie lekarza odpowiednia jest mniejsza dawka początkowa, pacjenci mogą rozpocząć leczenie od dawki 20 mg raz na dobę rano.

Dawkę można zwiększać o 10 mg lub 20 mg raz na tydzień. Produkt leczniczy Lisdexamfetamine Aristo 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 podawanie leku. Jeśli wystąpi paradoksalnie nasilenie objawów lub inne niedopuszczalne działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie leku.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Lisdexamfetamine Aristo przyjmuje się doustnie. Ten produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Kapsułki można połykać w całości lub można otworzyć kapsułkę, a następnie całą zawartość wysypać i wymieszać z miękkim pokarmem, takim jak jogurt lub szklance wody lub soku pomarańczowego. Jeśli zawartość zawiera zbity proszek, można użyć łyżki do rozkruszenia proszku w miękkim pokarmie lub płynie. Zawartość należy mieszać aż do całkowitego rozproszenia. Pacjent powinien natychmiast spożyć całą mieszaninę miękkiego pokarmu lub płynu; nie należy jej przechowywać. Substancja czynna rozpuszcza się całkowicie po rozproszeniu, jednak po spożyciu mieszaniny w szklance lub pojemniku może pozostać warstwa osadu zawierająca nieaktywne składniki.

Pacjent nie powinien przyjmować mniej niż jednej kapsułki na dobę i pojedynczej kapsułki nie należy dzielić.

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

Leczenie długotrwałe
Leczenie farmakologiczne ADHD może być długotrwałe.
W przypadku stosowania produktu leczniczego Lisdexamfetamine Aristo przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy), lekarz powinien ponownie ocenić przydatność kliniczną, co najmniej raz na rok oraz należy rozważyć próbne odstawienie leku, aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii, najlepiej w czasie wolnym od szkoły lub pracy.

Pacjenci w podeszłym wieku
Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone; w związku z tym wymagana jest dokładna ocena przed rozpoczęciem leczenia oraz ciągłe monitorowanie ciśnienia tętniczego i stanu układu sercowo-naczyniowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).
U pacjentów w podeszłym wieku klirens deksamfetaminy jest zmniejszony, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek
Ze względu na zmniejszony klirens kreatyniny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR 15 do <30 mL/min/1,73 m^2 lub klirens kreatyniny <30 mL/min) maksymalna dawka nie powinna być większa niż 50 mg na dobę. U pacjentów poddawanych dializie należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki. 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
Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować 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 ostatnich 14 dni ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.5).
Nadczynność tarczycy lub tyreotoksykoza.
Stany pobudzenia.
Objawowa choroba układu krążenia.
Zaawansowana miażdżyca tętnic.
Umiarkowane do ciężkiego nadciśnienie tętnicze.
Jaskra.
Guz chromochłonny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadużywanie i uzależnienie
Leki pobudzające, w tym dimezylan lisdeksamfetaminy, mogą być nadużywane, niewłaściwie stosowane, mogą uzależniać lub mogą być wykorzystywane do celów nieterapeutycznych, co lekarze powinni wziąć pod uwagę przepisując ten produkt leczniczy. Ryzyko niewłaściwego użycia może być większe u dorosłych (zwłaszcza młodych dorosłych) niż u dzieci.
Leki pobudzające powinny być przepisywane ostrożnie u pacjentów z historią nadużywania substancji lub uzależnienia w wywiadzie.

Nadużywanie amfetamin może prowadzić do tolerancji i uzależnienia psychicznego z różnym stopniem nieprawidłowych zachowań. Objawami nadużywania amfetaminy mogą być: dermatozy, bezsenność, drażliwość, nadpobudliwość, chwiejność emocjonalną i psychozę. Zgłaszano objawy odstawienia, takie jak zmęczenie i depresja.

Opiekunowie i (lub) pacjenci powinni być poinformowani o właściwym przechowywaniu i usuwaniu niewykorzystanego produktu leczniczego, aby zapobiec jego nielegalnemu wykorzystaniu (np. przez przyjaciół i krewnych).

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, w tym 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, ciężkich zaburzeń rytmu serca 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 pobudzających opisywano przypadki nagłych zgonów, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. Chociaż rola leków pobudzających w tych przypadkach u dorosłych jest również nieznana, u dorosłych istnieje większe niż dzieci prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej choroby organicznej serca, kardiomiopatii, poważnych zaburzeń rytmu serca, choroby wieńcowej lub innych poważnych problemów sercowych. Dorośli z takimi nieprawidłowościami również nie powinni być leczeni lekami pobudzającymi.

Nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia sercowo-naczyniowe
Leki pobudzające powodują umiarkowany wzrost średniego ciśnienia tętniczego (o około 2-4 mmHg) i umiarkowane zwiększenie częstości tętna (średnio o około 3-6 na min). Należy pamiętać, że w indywidualnych przypadkach zwyżki mogą być większe od podanych. Chociaż same średnie zmiany nie powinny mieć krótkoterminowych konsekwencji, wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem większych zmian częstości akcji serca i ciśnienia krwi. Należy zachować

ostrożność podczas leczenia pacjentów, których stan zdrowia może ulec pogorszeniu w wyniku wzrostu ciśnienia krwi lub częstości akcji serca, np. pacjentów z istniejącym wcześniej nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, niedawno przebytym zawałem mięśnia sercowego lub komorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Wykazano, że u niektórych pacjentów lisdeksamfetamina wydłuża odstęp QT_c. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT_c, u pacjentów przyjmujących leki wpływające na odstęp QT_c 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 wzrasta wraz z wiekiem, w trakcie leczenia konieczne jest ciągłe monitorowanie ciśnienia krwi i stanu układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.2).

Kardiomiopatia
U pacjentów długotrwale stosujących amfetaminę opisywano przypadki kardiomiopatii. Zgłaszano ją również w przypadku lisdeksamfetaminy dimezylan.

Ocena układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania leków psychostymulujących
U wszystkich pacjentów otrzymujących leki psychostymulujące należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny w kierunku komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej) i badanie fizykalne w kierunku chorób serca, a także powinni zostać poddani dalszej ocenie kardiologicznej, jeśli wyniki wskazują na taką chorobę (np. elektrokardiogram lub echokardiogram). Pacjenci, u których wystąpią objawy, takie jak: wysiłkowy ból w klatce piersiowej, niewyjaśnione omdlenia lub inne objawy wskazujące na chorobę serca podczas leczenia stymulantami, powinni zostać poddani bezzwłocznej ocenie kardiologicznej.

<u>Psychiczne działania niepożądane</u>

Psychoza rozpoznana przed leczeniem
U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami psychotycznymi stosowanie leków pobudzających może nasilać objawy zaburzeń myślenia oraz zaburzeń zachowania.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe
Należy zachować szczególną ostrożność stosując leki pobudzające w leczeniu pacjentów z ADHD i współistniejącymi zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi ze względu na obawy o możliwość wywołania u takich pacjentów epizodu mieszanego lub maniakalnego. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem pobudzającym, pacjenci ze współistniejącymi objawami depresyjnymi powinni zostać poddani odpowiednim badaniom przesiewowym w celu ustalenia, czy są zagrożeni chorobą afektywną dwubiegunową; takie badania przesiewowe powinny obejmować szczegółowy wywiad psychiatryczny, w tym wywiad rodzinny dotyczący samobójstw, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji.

Wystąpienie nowych objawów psychotycznych lub maniakalnych
Pojawiające się w trakcie leczenia objawy psychotyczne lub maniakalne, np. omamy, urojenia lub mania u dzieci i młodzieży bez wcześniejszej historii choroby psychotycznej lub manii, mogą być wywołane przez przyjmowane w zwykłych dawkach leki pobudzające. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć możliwą przyczynową rolę leku pobudzającego, a przerwanie leczenia może okazać się właściwe.

Agresja
Agresywne zachowanie lub wrogość są często obserwowane u dzieci i młodzieży z ADHD i były zgłaszane w badaniach klinicznych i w doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu niektórych leków wskazanych do leczenia ADHD, w tym lisdeksamfetaminy dimezylanu. Leki pobudzające mogą powodować agresywne zachowanie lub wrogość. Pacjenci rozpoczynający leczenie ADHD

powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się lub nasilenia agresywnych zachowań lub wrogości.

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

Długotrwałe zahamowanie wzrastania (wzrostu i masy ciała)

U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat
Przyjmowanie leków pobudzających wiąże się ze spowolnieniem przyrostu masy ciała i zmniejszeniem osiąganego wzrostu. Podczas leczenia pobudzającymi należy kontrolować wzrost, a pacjenci, którzy nie rosną lub nie przybierają na wadze zgodnie z oczekiwaniami, mogą wymagać przerwania leczenia. Wzrost, masę ciała i apetyt należy rejestrować nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy.

W kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 17 lat średnie (SD) zmiany masy ciała po siedmiu tygodniach wynosiły -2,35 (2,084) kg dla lisdeksamfetaminy dimezylanu, +0,87 (1,102) kg dla placebo i -1,36 (1,552) kg dla chlorowodorku metylfenidatu.

U dorosłych
Przyjmowanie leków pobudzających wiąże się z utratą masy ciała. Podczas leczenia leków pobudzających należy kontrolować masę ciała, a u pacjentów, którzy tracą masę ciała, może być konieczne 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 produktu leczniczego Lisdexamfetamine Aristo u pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu sympatykomimetycznym (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Sód
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 był inhibitorem *in vitro* głównych ludzkich izoform CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) w ludzkich zawiesinach mikrosomalnych wątroby, ani nie był induktorem *in vitro* CYP1A2, CYP2B6 lub

CYP3A4/5 w hodowanych świeżych ludzkich hepatocytach. Lisdeksamfetaminy dimezylan nie był *in vitro* substratem dla P-gp w komórkach MDCKII ani inhibitorem P-gp *in vitro* w komórkach Caco-2 i dlatego jest mało prawdopodobne, aby był zaangażowany w interakcje kliniczne z lekami transportowanymi przez białko transportowe P-gp.

Badanie *in vivo* lisdeksamfetaminy dimezylanu u ludzi nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez 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 (pole pod krzywą, 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: W badaniu interakcji lekowych podanie 225 mg wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu, substratu CYP2D6, w skojarzeniu z 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu spowodowało 9% spadek C_{max} i 17% spadek AUC dla głównego aktywnego metabolitu o-desmetylowenlafaksyny oraz 10% wzrost C_{max} i 13% wzrost AUC dla wenlafaksyny. Deksamfetamina może być słabym inhibitorem CYP2D6. Lisdeksamfetamina nie ma wpływu na AUC i C_{max} wenlafaksyny i o-desmetylowenlafaksyny. Te niewielkie zmiany nie powinny mieć znaczenia klinicznego. W tym badaniu nie zaobserwowano wpływu na ekspozycję na deksamfetaminę po jednoczesnym podaniu wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu i lisdeksamfetaminy dimezylanu.

Substancje chemiczne i zaburzenia wpływające na pH moczu i wydalanie oraz okres półtrwania amfetaminy
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 oraz 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. Może to skutkować silnymi bólami głowy i innymi objawami przełomu nadciśnieniowego 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 wykrywających substancje psychoaktywne lub badań laboratoryjnych
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 5570 ciąż narażonych na amfetaminę w pierwszym trymestrze ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wrodzonych wad rozwojowych. Dane z innego badania kohortowego obejmującego około 3100 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.

Lekarz powinien omówić leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem z pacjentkami w wieku rozrodczym. Ten produkt leczniczy 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, senność i zaburzenia 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Działania niepożądane podczas stosowania lisdeksamfetaminy dimezylanu odzwierciedlają typowe działania niepożądane związane z leczenia psychostymulantami. Bardzo często występujące działania niepożądane obejmują zmniejszenie łaknienia, bezsenność, suchość w jamie ustnej, bóle głowy, ból w nadbrzuszu i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Poniższa tabela przedstawia wszystkie działania niepożądane na podstawie badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych.
Poniższe definicje mają zastosowanie do terminologii częstości używanej w dalszej części niniejszego dokumentu:
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)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Gwiazdka (*) oznacza, że dodatkowe informacje na temat danego działania niepożądanego znajdują się pod tabelą.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Dzieci (6-12 lat)**	**Młodzież (13-17 lat)**	**Dorośli**
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
	Zaburzenia lękowe	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
	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
	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	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 QT_c	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
	Kardiomiopatia	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Objaw Raynaud'a	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
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
	Zmęczenie	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 porównaniu do grupy otrzymującej placebo, gdzie 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 porównaniu do grupy otrzymującej placebo, gdzie 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, fax: + 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 amfetamin obejmują niepokój, drżenie, hiperrefleksję, przyspieszony oddech, dezorientację, agresję, omamy, napady paniki, hiperpireksję i rabdomiolizę. Zmęczenie i depresja zwykle następują po stymulacji ośrodkowego układu nerwowego. Działania sercowo-naczyniowe to: arytmie, nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze oraz zapaść krążeniowa. Objawy żołądkowo-jelitowe to: nudności, wymioty, biegunkę i skurcze w obrębie 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 to: 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 istnieje specyficzne antidotum na przedawkowanie amfetaminy. Postępowanie w przypadku ostrego zatrucia amfetaminą jest w dużej mierze objawowe i może obejmować podanie węgla aktywnego, podanie środka przeczyszczającego i uspokajającego.

Lisdeksamfetamina i deksamfetamina nie są eliminowane poprzez dializę.

W przypadku przedawkowania amfetaminy należy skonsultować się z centrum kontroli zatruć w celu uzyskania wskazówek lub leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Podczas leczenia pacjentów z przedawkowaniem należy wziąć pod uwagę wydłużony czas działania amfetaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki o działaniu ośrodkowym, kod ATC: N06 BA12.

Mechanizm działania
Lisdeksamfetaminy dimezylan jest farmakologicznie nieaktywnym prolekiem. Po podaniu doustnym lisdeksamfetamina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego i hydrolizowana głównie przez czerwone krwinki do deksamfetaminy, która jest odpowiedzialna za działanie leku.

Amfetaminy to niekatecholaminowe aminy sympatykomimetyczne o działaniu pobudzającym ośrodkowy układ nerwowy. Sposób działania terapeutycznego amfetaminy w ADHD nie jest w pełni ustalony, jednak uważa się, że wynika to z jej zdolności do blokowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w przestrzeni presynaptycznej i zwiększania uwalniania tych monoamin do przestrzeni pozaneuronalnej. Prolek, lisdeksamfetamina, nie wiąże się z miejscami 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 przeprowadzonych z udziałem dzieci i dorosłych działanie lisdeksamfetaminy dimesylanu utrzymywało się po 13 godzinach od podania dawki u dzieci i po 14 godzinach u dorosłych, gdy produkt był przyjmowany raz na dobę rano.

Dzieci i młodzież
Trzystu trzydziestu sześciu pacjentów w wieku od 6 do 17 lat oceniono w kluczowym europejskim badaniu fazy 3, SPD489-325. W tym siedmiotygodniowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, zoptymalizowanym pod względem dawki, kontrolowanym placebo i aktywnym badaniu lisdeksamfetaminy dimezylan wykazał znacznie większą skuteczność niż placebo.

Skala oceny ADHD jest miarą podstawowych objawów ADHD. U pacjentów leczonych lisdeksamfetaminy dimezylanem średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej, skorygowana o placebo, w łącznej punktacji ADHD-RS-IV wyniosła 18,6 ($p<0,001$). Podczas każdej wizyty w trakcie leczenia i w punkcie końcowym odsetek pacjentów, którzy spełnili wstępnie zdefiniowane kryteria odpowiedzi (≥30% zmniejszenie wyniku całkowitego ADHD-RS-IV w stosunku do wartości wyjściowej i wartość CGI-I równa 1 lub 2) był istotnie wyższy ($p<0,001$) w przypadku lisdeksamfetaminy dimezylanu w porównaniu z placebo. Punkt końcowy tego badania zdefiniowano w tabeli 1. Wyniki były również istotnie wyższe dla lisdeksamfetaminy dimezylanu w porównaniu z placebo, gdy oceniano poszczególne składniki kryteriów odpowiedzi. Ponadto średnie wyniki dotyczące objawów ADHD po przerwaniu leczenia nie przekroczyły wyników wyjściowych przed leczeniem, co wskazuje na brak efektu odbicia.

Oprócz zmniejszenia objawów, badania kliniczne wykazały, że lisdeksamfetaminy dimezylan znacząco poprawia wyniki funkcjonalne. W szczególności, w badaniu SPD489-325, 75% osób przyjmujących lisdeksamfetaminy dimezylan wykazało poprawę (zdefiniowaną jako "bardzo znaczna poprawa" lub "znaczna poprawa") w skali oceny Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) w porównaniu do 14,2% osób przyjmujących placebo ($p<0,001$).

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
wartość *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
wartość *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
wartość *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
wartość *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 u dzieci (n=297) oraz młodzieży (n=314).

Podwójnie zaślepione, randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie optymalizacji dawki przeprowadzono u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (n= 267), którzy spełniali kryteria DSM-IV dla ADHD. W tym trwającym 9 tygodni badaniu pacjenci byli losowo przydzieleni (1:1) do grupy codziennej porannej dawki lisdeksamfetaminy dimezylanu (30, 50 lub 70 mg na dobę) lub atomoksetyny (w dawce do 100 mg, w zależności od masy ciała pacjenta). Podczas 4-tygodniowego okresu optymalizacji dawki, pacjentom zmieniano dawkę aż do osiągnięcia optymalnej dawki, w oparciu o zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) i ocenę kliniczną. Pacjenci leczeni lisdeksamfetaminy dimezylanem mieli krótszy czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi w porównaniu z pacjentami leczonymi atomoksetyną (mediana odpowiednio 13 vs 21 dni; p= 0,003), gdzie odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie wyniku CGI-I równego 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (znaczna poprawa) podczas którejkolwiek z wizyt leczenia z podwójnie ślepą próbą. Podczas wszystkich wizyt w trakcie badań z podwójnie ślepą próbą, odsetek osób reagujących na leczenie w grupie lisdeksamfetaminy dimezylanu był konsekwentnie wyższy niż odsetek osób reagujących na leczenie w grupie atomoksetyny. Różnica wynosiła od 16 do 24 punktów procentowych. W punkcie końcowym badania zmiany od średnich wartości wyjściowych ocenianych metodą najmniejszych kwadratów w całkowitym wyniku ADHD-RS-IV dla lisdeksamfetaminy dimezylanu i atomoksetyny wynosiły odpowiednio -26,1 i -19,7, z różnicą między grupami wynoszącą -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 [metylfenidat]). 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 na dobę (pacjenci z grupy SPD489) lub 18, 36, 54 lub 72 mg na 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. Przy najwyższych dawkach SPD489 (70 mg) i OROS-MPH (72 mg), leczenie SPD489 okazało się lepsze niż

OROS-MPH, mierzone zarówno przez pierwotną analizę skuteczności (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 6. tygodniu w skali ADHD-RS Total score), jak i kluczową wtórną analizę skuteczności (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej podczas ostatniej wizyty w badaniu w skali CGI-I) (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 obliczana 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 obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] wartość *p*	Nie dotyczy	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	Nie dotyczy
	Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo	Średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] wartość *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) Poprawa (%) [c] Brak poprawy (%) [d]		89 31 (34,8) 58 (65,2)	178 148 (83,1) 30 (16,9)	184 149 (81,0) 35 (19,0)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH [e] Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo		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 obliczana 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 obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] wartość *p*	Nie dotyczy	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	Nie dotyczy
	Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo	Średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów (SE) [a] (95% CI) [a] Rozmiar efektu [b] wartość *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]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
	Brak poprawy (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
	Różnica pomiędzy lisdeksamfetaminą a OROS-MPH [e]		Nie dotyczy	0,0188	Nie dotyczy
	Różnica pomiędzy substancją czynną a placebo [e]		Nie dotyczy	<0,0001	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 dzieci i młodzieży (n=157) 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%). 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 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).

Pacjenci dorośli

Skuteczność lisdeksamfetaminy dimezylanu, w leczeniu osób dorosłych spełniających kryteria DSM-IV-TR dla ADHD, wykazano w czterech kontrolowanych badaniach, do których włączono 846 pacjentów.

Badanie 1 było podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w grupach równoległych z udziałem osób dorosłych (n= 420). W tym 4-tygodniowym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup leczonych stałą dawką i otrzymywali końcowe dawki 30, 50 lub 70 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu lub placebo. Wszyscy pacjenci otrzymujący lisdeksamfetaminy dimezylan otrzymywali dawkę 30 mg przez pierwszy tydzień leczenia. Pacjentom przypisanym do grup otrzymujących dawki 50 i 70 mg zwiększano dawki o 20 mg tygodniowo, aż do osiągnięcia przypisanej im dawki. We wszystkich grupach dawkowania lisdeksamfetaminy dimezylanu obserwowano istotne zmniejszenie objawów ADHD w porównaniu z placebo, na podstawie oceny prowadzonej w skali ADHD-RS przez badaczy z uwzględnieniem odpowiedzi podawanych przez pacjentów. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem stwierdzono znamienne zmniejszenie nasilenia zaburzeń funkcjonowania, ocenianych na podstawie poprawy wyników w skali CGI-I.

Tabela 3: Zmiana od wartości wyjściowej do punktu końcowego w łącznym wyniku skali ADHD-RS z pytaniami pomocniczymi dla dorosłych[1] (pełna populacja analityczna)

		Placebo	**30 mg**	**50 mg**	**70 mg**
Całkowity wynik w punkcie wyjściowym	N Średni (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Zmiana od punktu początkowego	N Średnia LS (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -174 (1,05)	120 -18,6 (1,03)

do punktu końcowego					
Różnica skorygowana względem placebo	Średnia LS (95% CI) wartość *p*	Nie dotyczy	-8,04 (-12,14, -3,95) < 0.0001	-9,16 (-13,25, -5,08) < 0.0001	-10,41 (-14,49, -6,33) < 0.0001

[1] Punkt końcowy to ostatni tydzień leczenia po randomizacji, dla którego uzyskano prawidłowy łączny wynik w skali ADHD-RS-IV.
Uwaga: Do wyznaczania przedziałów ufności (CI) i wartości *p* zastosowano test Dunnetta; wartości *p* są skorygowane i należy je porównywać z krytycznym poziomem istotności alfa = 0,05.
LS = średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów
SD = odchylenie standardowe
SE = błąd standardowy średniej

Badanie 2 u dorosłych miało charakter 10-tygodniowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego, przeprowadzonego w celu oceny zmian w zakresie zachowań związanych z funkcjami wykonawczymi, kluczowych aspektów jakości życia oraz objawów ADHD u dorosłych z ADHD i istotnym klinicznie zaburzeniem funkcji wykonawczych.
Do badania włączono osoby dorosłe w wieku od 18 do 55 lat (n = 161), które spełniały kryteria rozpoznania ADHD według DSM-IV. Kryteriami włączenia był wynik całkowity ≥ 65 w Skali Oceny Zachowań Związanych z Funkcjami Wykonawczymi – Wersja dla Dorosłych (BRIEF-A, ang. Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version), w podskali Global Executive Composite (GEC) (zgłaszany przez pacjenta) i wynik ≥ 28 w skali ADHD-RS dla dorosłych z pytaniami pomocniczymi podczas wizyty początkowej. W 10. tygodniu badania średni T-wynik GEC (BRIEF-A, ang. Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version) raportowany przez pacjentów wynosił 68,3 w grupie placebo, 57,2 w grupie leczonej SPD489 (lisdeksamfetaminą). Oznacza to średnie zmiany LS względem wartości wyjściowej odpowiednio -11,1 (placebo) i –22,3 (SPD489). Wielkość efektu wynosiła 0,74 na korzyść grupy SPD489. Różnica średnich LS w zmianie od wartości wyjściowej do 10. tygodnia wyniosła –11,2 i była istotnie statystycznie lepsza w grupie lisdeksamfetaminy dimezylanu w porównaniu z placebo (p < 0,0001). Wyniki w drugorzędowych punktach końcowych, takich jak Adult ADHD Impact Module (AIM-A), ADHD-RS z pytaniami pomocniczymi dla dorosłych, Skala globalnej oceny poprawy klinicznej (CGI-I), T-wynik wskaźnika ADHD w skali Connersa dla dorosłych – wersja obserwatora: wersja skrócona (CAARS-O:S), również były istotnie lepsze w grupie leczonej lisdeksamfetaminy dimezylanem niż w grupie placebo.

Badanie 3 u dorosłych było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem krzyżowym. Miało na celu symulację środowiska pracy i dotyczyło 142 osób dorosłych. Po 4-tygodniowej fazie otwartej optymalizacji dawki lisdeksamfetaminy dimezylanu (30, 50 lub 70 mg na dobę, rano), uczestnicy zostali randomizowani do jednego z dwóch schematów leczenia:
1. lisdeksamfetaminy dimezylan (dawka zoptymalizowana) → placebo (każdy przez tydzień),
2. placebo → lisdeksamfetaminy dimezylan (każdy przez tydzień).

Skuteczność oceniano na koniec każdego tygodnia za pomocą testu PERMP (Permanent Product Measure of Performance). PERM to zadanie matematyczne dostosowane do umiejętności, służące do pomiaru uwagi w ADHD.
W porównaniu z placebo, leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem skutkowało istotną statystycznie poprawą uwagi we wszystkich punktach czasowych po podaniu leku. Poprawa ta była widoczna zarówno w średnim całkowitym wyniku PERMP w ciągu dnia pomiarowego, jak i w poszczególnych godzinach oceny. Test PERMP był wykonywany (0,5 godziny) przed podaniem leku oraz 2, 4, 8, 10, 12 i 14 godzin po podaniu leku.

Badanie 4 u dorosłych miało na celu ocenę utrzymania skuteczności terapeutycznej. Było to podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, randomizowane badanie z fazą odstawienia. Dotyczyło dorosłych w wieku 18–55 lat (n = 123) z rozpoznaniem ADHD wg DSM-IV. W momencie włączenia do badania, ochotnicy musieli mieć udokumentowane wcześniejsze leczenie lisdeksamfetaminy dimezylanem przez co najmniej 6 miesięcy oraz musieli wykazywać odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako CGI-S ≤3 oraz wynik całkowity ADHD-RS z pytaniami pomocniczymi <22. Osoby, które utrzymały odpowiedź na leczenie po 3 tygodniach fazy otwartej (n = 116), zostały

przydzielone losowo do jednej z dwóch grup, z kontynuacją leczenia lisdeksamfetaminy dimezylanem (n = 56) lub grupy placebo (n = 60).
Utrzymanie skuteczności lisdeksamfetaminy dimezylanu potwierdzono poprzez istotnie niższy odsetek niepowodzeń leczenia w tej grupie (<9%) w porównaniu z grupą placebo (75%). Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako ≥ 50% wzrost (pogorszenie) wyniku ADHD-RS z pytaniami pomocniczymi oraz ≥ 2-punktowy wzrost wyniku CGI-S względem punktu początkowego fazy podwójnie zaślepionej.

Badania dotyczące potencjału uzależniającego
W badaniu oceniającym potencjał nadużywania substancji, osobom z historią uzależnień podawano doustnie 100 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu oraz 40 mg deksamfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu. Lisdeksamfetaminy dimezylan (100 mg) wywoływał istotnie słabsze subiektywne reakcje na skali „zadowolenie z działania leku" (Drug Liking)" – główny punkt końcowy badania – w porównaniu do deksamfetaminy. Jednakże po podaniu doustnym 150 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu, uzyskano porównywalny poziom pozytywnych reakcji subiektywnych, jak po podaniu 40 mg deksamfetaminy o natychmiastowym uwalnianiu oraz 200 mg dietylopropionu.

W przypadku dożylnego podania 50 mg lisdeksamfetaminy dimezylanu osobom z historią uzależnień, obserwowano pozytywne subiektywne efekty (na skalach „przyjemne działanie leku", „euforia", „działanie podobne do amfetaminy", „działanie podobne do benzedryny"), które były większe niż po placebo, ale mniejsze niż po odpowiadającej dawki (20 mg) dożylnej deksamfetaminy.

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 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 na dobę (po uwzględnieniu masy ciała i dawki). Wartości AUC i C_{max} znormalizowane względem masy ciała i dawki były takie same u dziewcząt i chłopców po jednorazowym podaniu dawek 30–70 mg.

Nie stwierdzono kumulacji deksamfetaminy w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych osób i nie stwierdzono kumulacji lisdeksamfetaminy dimezylanu po okresie stosowania jednej dawki na dobę przez 7 dni.

Metabolizm
Lisdeksamfetaminy dimezylan jest metabolizowany do deksamfetaminy 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 był dłuższy niż jedna godzina. 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 lisdeksamfetaminy 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/godzinę/kg mc. (grupa z prawidłową czynnością nerek) do 0,4 L/godzinę/kg mc. (grupa z ciężką niewydolnością nerek - GFR od 15 do <30 mL/min/1,73 m^2 pc. 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 na dobę).
W badaniu 47 osób w wieku 55 lat lub starszych klirens deksamfetaminy wynosił około 0,7 l/godzinę/kg mc. W grupie w wieku 55-74 lat i 0,55 L/godzinę/kg mc. w grupie w wieku ≥75 lat. Analogiczne wartości były nieznacznie wyższe w grupie młodszych pacjentów - klirens wynosił około 1 L/godzinę/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. na dobę u samców myszy, 19 mg/kg mc. na dobę u samic myszy i 5 mg/kg mc. na 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. na dobę i ciężarnym królikom w dawkach do 120 mg/kg mc. na 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. na 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

Rdzeń kapsułki
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Magnezu stearynian (E 470b)

Osłonka kapsułek
Żelatyna (E 441).
Tusz (szelak, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E 171) i żelaza tlenek czarny E 172)

Barwniki w otoczce kapsułki:
20 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)

30 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)
Erytrozyna (E 127)

Żółcień chinolinowa (E 104)

40 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Błękit patentowy V (E 131)
Karmin (E 120)

50 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

60 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)
Erytrozyna (E 127)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

70 mg
Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Erytrozyna (E 127)
Żółcień chinolinowa (E 104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka w kolorze białym z HDPE (polietylen o wysokiej gęstości), z białym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi (PP) i z saszetką zawierającą środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego o pojemności 1 g, w tekturowym pudełku.

Nie należy połykać środka osuszającego.

Wielkości opakowań: 30, 90 lub 100 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

Aristo Pharma Sp. z o.o.

ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lisdexamfetamine Aristo, 20 mg, kapsułki, twarde: 29759
Lisdexamfetamine Aristo, 30 mg, kapsułki, twarde: 29760
Lisdexamfetamine Aristo, 40 mg, kapsułki, twarde: 29761
Lisdexamfetamine Aristo, 50 mg, kapsułki, twarde: 29762
Lisdexamfetamine Aristo, 60 mg, kapsułki, twarde: 29763
Lisdexamfetamine Aristo, 70 mg, kapsułki, twarde: 29764

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2026 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

czerwiec 2026