

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lisdeksamfetamin STADA 20 mg trde kapsule  
Lisdeksamfetamin STADA 30 mg trde kapsule  
Lisdeksamfetamin STADA 40 mg trde kapsule  
Lisdeksamfetamin STADA 50 mg trde kapsule  
Lisdeksamfetamin STADA 60 mg trde kapsule  
Lisdeksamfetamin STADA 70 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lisdeksamfetamin STADA 20 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 20 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 5,9 mg deksamfetamina.

Lisdeksamfetamin STADA 30 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 30 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 8,9 mg deksamfetamina.

Lisdeksamfetamin STADA 40 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 40 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 11,9 mg deksamfetamina.

Lisdeksamfetamin STADA 50 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 50 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 14,8 mg deksamfetamina.

Lisdeksamfetamin STADA 60 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 60 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 17,8 mg deksamfetamina.

Lisdeksamfetamin STADA 70 mg kapsule:

Ena kapsula vsebuje 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, kar ustreza 20,8 mg deksamfetamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Lisdeksamfetamin STADA 20 mg kapsula

Kapsula sestoji iz belega pokrovčka in belega telesa. Na belem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na belem telesu je aksialno natisnjen napis »20«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

#### Lisdeksamfetamin STADA 30 mg kapsula

Kapsula sestoji iz oranžnega pokrovčka in belega telesa. Na oranžnem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na belem telesu je aksialno natisnjen napis »30«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

#### Lisdeksamfetamin STADA 40 mg kapsula

Kapsula sestoji iz svetlo modrega pokrovčka in belega telesa. Na svetlo modrem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na belem telesu je aksialno natisnjen napis »40«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

#### Lisdeksamfetamin STADA 50 mg kapsula

Kapsula sestoji iz temno modrega pokrovčka in belega telesa. Na temno modrem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na belem telesu je aksialno natisnjen napis »50«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

#### Lisdeksamfetamin STADA 60 mg kapsula

Kapsula sestoji iz modrega pokrovčka in modrega telesa. Na modrem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na modrem telesu je aksialno natisnjen napis »60«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

#### Lisdeksamfetamin STADA 70 mg kapsula

Kapsula sestoji iz oranžnega pokrovčka in modrega telesa. Na oranžnem pokrovčku je aksialno natisnjen napis »LSX«, na modrem telesu je aksialno natisnjen napis »70«, pri čemer sta oba napisa natisnjena s sivim črnilom, kapsula pa vsebuje bel do blede rumen prašek.

Vsaka kapsula meri približno 16 mm v dolžino in 6 mm v širino.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je indicirano kot del celovitega programa zdravljenja motnje pomanjkanja pozornosti/hiperaktivnosti (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) pri otrocih, starih 6 let in več, kadar je odziv na predhodno zdravljenje z metilfenidatom klinično nezadosten.

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je indicirano tudi kot del celovitega programa zdravljenja motnje pomanjkanja pozornosti/hiperaktivnosti (ADHD) pri odraslih, ki so imeli simptome ADHD že v otroštvu.

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom specialista za vedenjske motnje otrok in/ali mladostnikov (pri pediatričnih bolnikih) ali specialista za vedenjske motnje (pri odraslih bolnikih). Diagnoza naj temelji na popolni anamnezi in oceni bolnika v skladu z veljavnimi merili DSM ali smernicami ICD. Diagnoze ni mogoče postaviti zgolj na podlagi prisotnosti enega ali nekaj simptomov.

Pri odraslih je potrebna retrospektivna potrditev prisotnost predhodnih simptomov ADHD v otroštvu (na podlagi bolnikove zdravstvene dokumentacije ali, če ta ni na voljo, z ustreznimi in strukturiranimi instrumenti ali intervjuji). Na podlagi klinične presoje mora biti pri bolnikih prisotna vsaj zmerena stopnja

ADHD, ki se kaže v najmanj zmerni funkcionalni okvari na dveh ali več področjih (na primer pri družbenem, akademskem in/ali poklicnem delovanju) in vpliva na več vidikov posameznikovega življenja.

Specifična etiologija tega sindroma ni znana, prav tako zanj ni enotne diagnostične preiskave. Za pravilno diagnozo je potrebna uporaba medicinskih in specializiranih psiholoških, izobraževalnih in socialnih virov.

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA ni indicirano pri vseh bolnikih z ADHD. Pri odločitvi o uporabi zdravila je treba upoštevati profil bolnika, vključno s temeljito oceno resnosti in kroničnosti bolnikovih simptomov, možnosti zlorabe ali napačne uporabe ter kliničnega odziva na vse predhodne farmakoterapije zdravljenja ADHD.

Celovit program zdravljenja običajno vključuje ustrezne psihološke, izobraževalne, vedenjske, poklicne in socialne ukrepe ter farmakoterapijo in je namenjen stabilizaciji bolnikov z vedenjskim sindromom, za katerega so značilni simptomi, ki lahko vključujejo kronično anamnezo kratkotrajne pozornosti, raztresenost, čustveno labilnost, impulzivnost, zmerno do hudo hiperaktivnost, manjše nevrološke znake in nenormalen EEG, lahko pa tudi zmanjšano sposobnost učenja (pri pediatričnih bolnikih).

Zelo pomembno je zagotavljanje ustreznega načina izobraževanja (pri pediatričnih bolnikih), običajno pa je potrebno tudi psihosocialno svetovanje. Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je treba vedno uporabljati skladno s smernicami in z odobreno indikacijo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati ustrezeni specialist za vedenjske motnje.

### Ocena pred zdravljenjem

Preden se zdravilo predpiše, je treba opraviti oceno bolnikovega srčno-žilnega stanja, vključno s krvnim tlakom in srčnim utripom. Celovita anamneza naj vključuje podatke o drugih zdravilih, ki jih bolnik sočasno jemlje, drugih preteklih in sedanjih sočasnih boleznih in psihiatričnih motnjah ali simptomih ter družinski anamnezi nenadnih srčnih/nepričakovanih smrti in natančno beleženje telesne mase pred začetkom zdravljenja. Pri pediatričnih bolnikih je treba višino in telesno maso zabeležiti v diagram rasti (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.4).

Tako kot pri drugih stimulansih je treba pred predpisovanjem zdravila Lisdeksamfetamin STADA upoštevati možnosti zlorabe ali napačne uporabe pri jemanju zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Neprekinjeno spremljanje bolnikov

Nenehno je treba spremljati bolnikovo rast (pediatrični bolniki) ter psihiatrični status in kardiovaskularno stanje (glejte tudi poglavje 4.4):

- ob vsaki prilagoditvi odmerka je treba zabeležiti krvni tlak in frekvenco pulza, in nato najmanj vsakih šest mesecev; pri pediatričnih bolnikih je treba to beležiti na diagramu;
- pri pediatričnih bolnikih je treba telesno višino, maso in apetit beležiti najmanj vsakih šest mesecev, pri čemer je treba voditi diagram rasti;
- pri odraslih je treba redno beležiti telesno maso;
- ob vsaki prilagoditvi odmerka, nato najmanj vsakih 6 mesecev in ob vsakem bolnikovem obisku je treba preveriti, ali je prišlo do novega pojava oziroma do poslabšanja obstoječe psihiatrične motnje.

Bolnike je treba spremljati tudi glede tveganja zlorabe, verjetnosti nejemanja ali napačne uporabe zdravila Lisdeksamfetamin STADA.

#### Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi terapevtskim potrebam in odzivu bolnika. Na začetku zdravljenja z zdravilom Lisdeksamfetamin STADA je treba odmerek skrbno titrirati.

Začetni odmerek je 30 mg enkrat na dan zjutraj. Kadar zdravnik presodi, da je treba dati manjši začetni odmerek, se lahko začne zdravljenje z 20 mg zdravila enkrat na dan zjutraj.

Odmerek se lahko povečuje za 10 ali 20 mg v približno tedenskih presledkih. Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je treba dajati peroralno v najmanjšem učinkovitem odmerku.

Največji priporočeni odmerek je 70 mg/dan; večjih odmerkov niso preučevali.

Če se simptomi po ustrezni prilagoditvi odmerka v obdobju enega meseca ne izboljšajo, je treba zdravljenje prekiniti. Če pride do paradoksnega poslabšanja simptomov ali drugih neželenih učinkov, je treba odmerek zmanjšati ali prenehati jemati zdravilo.

#### Način uporabe

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je namenjeno peroralni uporabi. Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA lahko pogoltnete v celoti ali pa kapsulo odprete, izpraznite celotno vsebino in jo zmešate z mehko hrano, kot je jogurt, ali pa vsebino kapsule raztopite v kozarcu vode ali pomarančnega soka. Če je v vsebini kakršen koli zgoščen prašek, ga z žlico razdrobite v mehki hrani ali tekočini. Vsebino je treba mešati, dokler se popolnoma ne razprši. Bolnik mora takoj zaužiti celotno mešanico mehke hrane ali tekočine in je ne sme shranjevati. Učinkovina se po razpršitvi popolnoma raztopi, vendar lahko po zaužitju mešanice v kozarcu ali posodi ostane plast, ki vsebuje neaktivne sestavine.

Bolnik ne sme zaužiti manj kot eno kapsulo na dan in ene kapsule ne sme razdeliti na več delov.

V primeru izpuščenega odmerka lahko z odmerjanjem zdravila Lisdeksamfetamin STADA nadaljujete naslednji dan. Da bi preprečili morebitno nespečnost, se je treba izogibati jemanju zdravila v popoldanskem času.

#### Dolgotrajna uporaba

Morda bo treba farmakološko zdravljenje ADHD izvajati daljše obdobje. Zdravnik, ki bolniku predpiše uporabo zdravila Lisdeksamfetamin STADA skozi daljše obdobje (več kot 12 mesecev), mora vsaj enkrat letno ponovno oceniti učinkovitost zdravila Lisdeksamfetamin STADA in razmisliti o poskusnih obdobjih brez jemanja zdravila, po možnosti v času šolskih počitnic ali dopustov, da oceni bolnikovo delovanje brez farmakoterapije.

#### Starejša populacija

Podatki o starejših bolnikih so omejeni, zato je potrebna temeljita ocena pred začetkom zdravljenja in stalno spremljanje krvnega tlaka ter stanja srca in ožilja (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri starejših bolnikih je očistek deksamfetamina zmanjšan, zato bo morda treba odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki z okvaro ledvic

Zaradi zmanjšane očistka pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (GFR 15 do < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali CrCl < 30 ml/min) največji odmerek ne sme presegati 50 mg/dan. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, je

treba razmisliti o nadaljnjem zmanjšanju odmerka. Dializa lisdeksamfetamina in deksamfetamina ni mogoča.

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli nobenih študij.

#### Otroci do 6. leta starosti

Zdravila Lisdeksamfetamin STADA se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, saj za to starostno skupino varnost in učinkovitost zdravila nista bili ugotovljeni. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju zdravila ni mogoče podati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Možne kontraindikacije so:

preobčutljivost na simpatikomimetične amine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;

sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI) ali še najmanj 14 dni po njihovi ukinitvi, saj lahko pride do hipertenzivne krize (glejte poglavje 4.5);

hipertiroidizem ali tirotoksikoza;

stanja vznemirjenosti;

simptomatska srčno-žilna bolezen;

napredovana arterioskleroza;

zmerna do huda hipertenzija;

glavkom.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zloraba in odvisnost

Zdravniki morajo pri predpisovanju tega zdravila upoštevati, da se lahko pri stimulansih, vključno z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom, pojavi možnost zlorabe, napačne uporabe, odvisnosti ali zlorabe v neterapevtske namene. Tveganje za zlorabo je pri odraslih (zlasti mladih odraslih) lahko večje kot pri uporabi pri otrocih. Stimulanse je treba še posebej previdno predpisovati bolnikom z anamnezo zlorabe ali odvisnosti od različnih substanc.

Zloraba amfetaminov lahko povzroči toleranco in psihološko odvisnost, ki se kaže v različnih stopnjah nenormalnega vedenja. Simptomi zlorabe amfetamina so lahko: dermatoza, nespečnost, razdražljivost, hiperaktivnost, čustvena labilnost in psihoza. Poročali so tudi o odtegnitvenih simptomih, kot sta utrujenost in depresija.

Negovalce in/ali bolnike je treba poučiti o pravilnem shranjevanju in odstranjevanju neuporabljenega zdravila, da se prepreči njegovo nedovoljeno posredovanje in zlorabo (npr. prek prijateljev in sorodnikov).

### Kardiovaskularni neželeni učinki

*Nenadna smrt pri bolnikih z že obstoječimi strukturnimi nepravilnostmi srca ali drugimi resnimi težavami s srcem*

Otroci in mladostniki: Pri otrocih in mladostnikih, ki so jemali stimulanse za centralni živčni sistem, vključno s tistimi, ki so imeli strukturne nepravilnosti srca ali druge resne težave z delovanjem srca, so poročali o nenadni smrti. Čeprav nekatere resne težave s srcem že same po sebi pomenijo povečano tveganje za nenadno smrt, stimulanse na splošno ne smejo uporabljati otroci ali mladostniki z znanimi resnimi strukturnimi nepravilnostmi srca, kardiomiopatijo, resnimi motnjami srčnega ritma ali drugimi resnimi težavami s srcem, zaradi katerih so lahko bolj izpostavljeni simpatikomimetičnim učinkom stimulanse.

Odrasli: Pri odraslih, ki so jemali stimulanse v običajnih odmerkih za zdravljenje ADHD, so poročali o nenadni smrti, možganski kapi in miokardnem infarktu. Čeprav vloga stimulanse tudi v teh primerih pri odraslih ljudeh ni znana, je v primerjavi z otroki večja verjetnost, da bodo imeli odrasli resne strukturne nepravilnosti srca, kardiomiopatijo, resne nepravilnosti srčnega ritma, koronarno arterijsko bolezen ali druge resne težave s srcem. Odrasli s takšnimi nepravilnostmi se na splošno ne sme zdraviti s stimulanse.

### *Hipertenzija in druge bolezni srca in ožilja*

Stimulansi povzročajo zmerno povečanje povprečnega krvnega tlaka (približno 2–4 mmHg) in povprečnega srčnega utripa (približno 3–6 utripov na minuto), pri določenih posameznikih pa je lahko povečanje še večje. Čeprav samo za te povprečne spremembe ni pričakovati kratkoročnih posledic, je treba vse bolnike spremljati zaradi večjih sprememb srčnega utripa in krvnega tlaka. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, katerih osnovno zdravstveno stanje bi bilo lahko ogroženo zaradi povečanega krvnega tlaka ali srčnega utripa, npr. pri bolnikih z že obstoječo hipertenzijo, s srčnim popuščanjem, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo.

Izkazalo se je, da lisdeksamfetamin pri nekaterih bolnikih podaljša interval QTc. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc, pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z ustrezno predhodno boleznijo srca ali motnjami elektrolitov.

Uporaba lisdeksamfetaminijevega dimesilata je kontraindicirana pri bolnikih s simptomatsko srčno-žilno boleznijo in pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo (glejte poglavje 4.3). Z naraščajočo starostjo narašča tudi pogostnost hipertenzije, zato je treba med zdravljenjem nenehno spremljati krvni tlak ter stanje srca in ožilja (glejte poglavje 4.2).

### *Kardiomiopatija*

O kardiomiopatiji so poročali tako v primerih kronične uporabe amfetamina kot tudi lisdeksamfetaminijevega dimesilata.

### *Ocena stanja srčnožilnega sistema pri bolnikih, ki se zdravijo s stimulanse*

Pri vseh bolnikih, pri katerih se razmišlja o zdravljenju s stimulanse, je treba skrbno pregledati njihovo anamnezo (vključno z oceno družinske anamneze nenadne smrti ali ventrikularne aritmije) in opraviti popoln zdravstveni pregled, da se ugotovi morebitna prisotnost bolezni srca. Če ugotovitve kažejo na tovrstno bolezen (npr. elektrokardiogram ali ehokardiogram), je treba pripraviti nadaljnjo oceno stanja srca. Če se pojavijo simptomi, kot so bolečina v prsih ob naporu, nepojasnjena sinkopa ali drugi simptomi, ki kažejo na bolezen srca, je treba srce takoj pregledati.

### Neželeni psihiatrični dogodki

#### *Že obstoječa psihoza*

Uporaba stimulanse lahko pri bolnikih z že obstoječimi psihotičnimi motnjami poslabša simptome vedenjskih in miselnih motenj.

### *Bipolarna bolezen*

Pri uporabi stimulansov za zdravljenje bolnikov z ADHD s komorbidno bipolarno motnjo je treba biti še posebej previden, saj obstaja nevarnost, da se pri teh bolnikih sproži mešana/manična epizoda. Pred začetkom zdravljenja s stimulansom je treba bolnike s komorbidnimi depresivnimi simptomi ustrezno pregledati, da se ugotovi, ali pri njih obstaja tveganje za bipolarno motnjo. Tak pregled mora vključevati podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarne motnje in depresije.

### *Pojav novih psihotičnih ali maničnih simptomov*

Pri otrocih in mladostnikih brez predhodne anamneze psihotične bolezni ali manije se lahko pri zdravljenju pojavijo psihotični ali manični simptomi, npr. halucinacije, blodnje ali manija, ki jih povzročijo stimulansi v običajnih odmerkih. Če se pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o možni vzročni vlogi stimulansov. V teh primerih je morda zdravljenje smotrno prekiniti.

### *Agresija*

Pri otrocih in mladostnikih z ADHD pogosto opazamo agresivno vedenje ali sovražnost, o čemer so poročali pri kliničnih preskušanjih in po tem, ko so dali v prodajo nekatera zdravila, indicirana za zdravljenje ADHD, vključno z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom. Stimulansi lahko povzročijo agresivno vedenje ali sovražnost. Bolnike, ki se začnejo zdraviti zaradi ADHD, je treba spremljati zaradi morebitnega pojava ali poslabšanja agresivnega vedenja ali sovražnosti.

### *Tiki*

Poročali so, da stimulansi poslabšajo motorične in fonične tike ter Tourettov sindrom. Zato je treba pri otrocih in njihovih družinah pred uporabo stimulansov opraviti klinično oceno tikov in Tourettovega sindroma.

### Dolgoročni vpliv na zaviranje rasti (telesna višina in telesna masa)

#### *Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let*

Stimulansi so povezani z upočasnitvijo pridobivanja telesne mase in višine. Med zdravljenjem s stimulansi je treba spremljati rast posameznega bolnika. Če bolnik ne raste ali ne pridobiva telesne mase skladno s pričakovanji, je morda treba zdravljenje prekiniti. Telesno višino, telesno maso in apetit je treba beležiti vsaj vsakih 6 mesecev.

V nadzorovani študiji, v katero so bili vključeni bolniki, stari od 6 do 17 let, so bile povprečne standardne deviacije (SD) sprememb telesne mase po sedmih tednih  $-2,35$  (2,084) kg za lisdeksamfetaminijev dimesilat,  $+0,87$  (1,102) kg za placebo in  $-1,36$  (1,552) kg za metilfenidat hidroklorid.

#### *Pri odraslih*

Stimulansi so povezani z izgubo telesne mase. Med zdravljenjem s stimulansi je treba spremljati telesno maso; pri bolnikih, ki izgubljajo telesno maso, bo morda treba zdravljenje prekiniti.

### Epileptični napadi

Obstaja nekaj kliničnih dokazov, da lahko stimulansi znižajo prag za nastanek konvulzij pri bolnikih s predhodno anamnezo napadov, pri bolnikih s predhodnimi nepravilnostmi EEG brez napadov in zelo redko pri bolnikih brez anamneze napadov in brez predhodnih EEG dokazov o napadih. Ob novem pojavu ali poslabšanju napadov je treba zdravljenje prenehati jemati.

### Motnje vida

Pri zdravljenju s stimulansi so poročali o težavah z akomodacijo očesa in o zamegljenem vidu.

### Predpisovanje in izdajanje

Da bi zmanjšali tveganje morebitnega zaužitja prevelikega odmerka zdravila, je treba predpisati ali izdati najmanjšo možno količino lisdeksamfetaminijevega dimesilata.

### Uporaba z drugimi simpatikomimetičnimi zdravili

Zdravilo Lisdeksamfetamin STADA je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uporabljajo druga simpatikomimetična zdravila (glejte poglavje 4.5).

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### In vitro inhibicija encimov

Lisdeksamfetaminijev dimesilat v človeških jetrnih mikrosomalnih suspenzijah ni bil *in vitro* zaviralec glavnih človeških izoform CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4), prav tako ni bil *in vitro* induktor CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4/5 v gojenih svežih človeških hepatocitih. Lisdeksamfetaminijev dimesilat ni bil *in vitro* substrat za P-gp v celicah MDCKII niti *in vitro* zaviralec P-gp v celicah CaCo-2, zato je malo verjetno, da bi bil vključen v klinične interakcije z zdravili, ki jih prenaša črpalka P-gp. Študija *in vivo* z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom pri ljudeh na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljajo CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 ali CYP3A ni povzročila nobenega klinično pomembnega učinka.

### Zdravila, pri katerih lisdeksamfetaminijev dimesilat lahko vpliva na njihovo koncentracijo v krvi

Guanfacin s podaljšanim sproščanjem: V študiji interakcij med zdravili je dajanje guanfacina s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom povzročilo 19-odstotno povečanje največjih plazemskih koncentracij ( $C_{max}$ ) guanfacina, medtem ko se je izpostavljenost (površina pod krivuljo; AUC – *area under the curve*) povečala za 7 %. Te majhne spremembe naj ne bi bile klinično pomembne. Pri tej študiji po obdobju sočasnega jemanja guanfacina s podaljšanim sproščanjem in lisdeksamfetaminijevega dimesilata niso opazili vpliva na izpostavljenost deksamfetaminu.

Venlafaksin s podaljšanim sproščanjem: V študiji medsebojnega delovanja zdravil je dajanje 225 mg venlafaksina s podaljšanim sproščanjem, substrata CYP2D6, v kombinaciji s 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, povzročilo 9-odstotno zmanjšanje  $C_{max}$  in 17-odstotno zmanjšanje AUC za glavni aktivni metabolit o-desmetilvenlafaksin ter 10-odstotno povečanje  $C_{max}$  in 13-odstotno povečanje AUC za venlafaksin. Deksamfetamin je lahko šibek zaviralec CYP2D6. Lisdeksamfetamin ne vpliva na AUC in  $C_{max}$  mešanice venlafaksina in o-desmetilvenlafaksina. Ni pričakovati, da bi bile te majhne spremembe klinično pomembne. V tej študiji po sočasnem jemanju venlafaksina s podaljšanim sproščanjem in lisdeksamfetaminijevega dimesilata niso opazili nobenega vpliva na izpostavljenost deksamfetaminu.

### Zdravila in stanja, ki spreminjajo pH urina in vplivajo na izločanje urina in razpolovni čas amfetamina

Askorbinska kislina ter druga sredstva in okoliščine (tiazidni diuretiki, prehrana, ki vsebuje veliko živalskih beljakovin, sladkorna bolezen, respiratorna acidoza), ki zakisajo urin, povečajo izločanje urina in zmanjšajo razpolovni čas amfetamina. Natrijev hidrogenkarbonat ter druga sredstva in okoliščine (prehrana z veliko sadja in zelenjave, okužbe sečil in bruhanje), ki alkalizirajo urin, zmanjšajo izločanje urina in podaljšajo razpolovni čas amfetamina.

### Zaviralci monoaminooksidaze

Amfetamina ne smete uporabljati med jemanjem zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI) ali v obdobju 14-ih dni po jemanju le-teh, ker to lahko poveča sproščanje norepinefrina in drugih monoaminov. To lahko

povzroči hude glavobole in druge znake hipertenzivne krize. Pojavijo se lahko različni toksični nevrološki učinki in maligna hiperpireksija, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.3).

#### Serotonergična zdravila

Serotoninski sindrom se redko pojavi v povezavi z uporabo amfetaminov, kot je lisdeksamfetaminijev dimesilat, kadar se ga daje skupaj s serotonergičnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*) ter zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI – *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*). O tem so poročali tudi v povezavi s prevelikimi odmerki amfetaminov, vključno z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom (glejte poglavje 4.9).

#### Zdravila, katerih učinke lahko amfetamini zmanjšajo

Antihipertenzivi: Amfetamini lahko zmanjšajo učinkovitost gvanetidina ali drugih antihipertenzivnih zdravil.

#### Zdravila, katerih učinke lahko amfetamini okrepijo

Amfetamini okrepijo analgetični učinek narkotičnih analgetikov.

#### Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinke amfetaminov

Klorpromazin: Klorpromazin blokira dopaminske in norepinefrinske receptorje ter tako zavira stimulatívne učinke amfetaminov na centralni živčni sistem.

Haloperidol: Haloperidol blokira dopaminske receptorje in tako zavira stimulatívne učinke amfetaminov na centralni živčni sistem.

Litijev karbonat: Litijev karbonat lahko zavira anorektične in stimulatívne učinke amfetaminov.

#### Uporaba z alkoholom

Podatki o možnem medsebojnem delovanju z alkoholom so omejeni.

#### Interakcije med zdravilom in laboratorijskimi testi

Amfetamini lahko povzročijo znatno zvišanje ravni kortikosteroidov v plazmi. Stopnja tovrstnega povečanja je najvišja zvečer. Amfetamini lahko motijo določanje steroidov v urinu.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Deksamfetamin, aktivni metabolit lisdeksamfetamina, prehaja skozi placento. Podatki iz kohortne študije, v kateri je sodelovalo skupno približno 5570 nosečnic, izpostavljenih amfetaminu v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za prirojene malformacije. Podatki iz druge kohortne študije, ki vključuje približno 3100 nosečnic, izpostavljenih amfetaminu v prvih 20 tednih nosečnosti, kažejo na povečano tveganje za preeklampsijo in prezgodnji porod. Pri novorojenčkih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni amfetaminu, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

V študijah razmnoževanja na živalih lisdeksamfetaminijev dimesilat ni vplival na razvoj ali preživetje zarodka pri peroralnem dajanju nosečim podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3). Dajanje lisdeksamfetaminijevega dimesilata mladim podganam je bilo povezano z zmanjšano rastjo pri klinično pomembnih izpostavljenostih.

Zdravnik se mora z ženskami v rodni dobi pogovoriti o zdravljenju z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom. V času nosečnosti se lisdeksamfetaminijev dimesilat lahko uporablja le, če morebitna korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

#### Dojenje

Amfetamini se izločajo v človeško mleko. V času dojenja se lisdeksamfetaminijevega dimesilata ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Učinkov lisdeksamfetaminijevega dimesilata na plodnost in zgodnji razvoj zarodka v študijah razmnoževanja na živalih niso preučevali. V študiji na podganah amfetamin ni pokazal škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Vpliv lisdeksamfetaminijevega dimesilata na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Lisdeksamfetaminijev dimesilat lahko povzroči omotico, zaspanost in motnje vida, vključno s težavami z akomodacijo očesa in zamegljenim vidom. Te težave imajo lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Bolnike je treba opozoriti na tovrstne možne učinke in jim svetovati, naj se v primeru, če zdravilo nanje vpliva, izogibajo potencialno nevarnim dejavnostim, kot sta vožnja ali upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, opaženi pri zdravljenju z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom, so večinoma enaki učinkom, ki so običajno povezani z uporabo stimulansov. Zelo pogosti neželeni učinki so zmanjšan apetit, nespečnost, suha usta, glavobol, bolečine v zgornjem delu trebuha in zmanjšanje telesne mase.

#### Tabelarični povzetek neželenih učinkov

V spodnji preglednici so predstavljeni vsi neželeni učinki, o katerih so poročali na podlagi kliničnih preskušanj in spontanega poročanja.

Za terminologijo o pogostosti neželenih učinkov se uporabljajo naslednje opredelitve:

zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ),

pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),

redko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ),

zelo redko ( $< 1/10\,000$ ),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zvezdica (\*) pomeni, da so pod preglednico navedene dodatne informacije o zadevnem neželenem učinku.

| Organski sistem                          | Neželeni učinek           | Otroci<br>(od 6 do 12 let) | Mladostniki<br>(od 13 do 17 let) | Odrasli               |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <b>Bolezni<br/>imunskega<br/>sistema</b> | anafilaktična<br>reakcija | neznana<br>pogostnost      | neznana<br>pogostnost            | neznana<br>pogostnost |
|                                          | preobčutljivost           | občasno                    | občasno                          | občasno               |

| <b>Organski sistem</b>                | <b>Neželeni učinek</b>            | <b>Otroci<br/>(od 6 do 12 let)</b> | <b>Mladostniki<br/>(od 13 do 17 let)</b> | <b>Odrasli</b>     |
|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b> | zmanjšán apetít                   | zelo pogosto                       | zelo pogosto                             | zelo pogosto       |
| <b>Psihiatrične motnje</b>            | *nespečnost                       | zelo pogosto                       | zelo pogosto                             | zelo pogosto       |
|                                       | vznemirjenost                     | občasno                            | občasno                                  | pogosto            |
|                                       | anksioznost                       | občasno                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | logoreja                          | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | zmanjšán libido                   | ni relevantno                      | ni poročil o tem                         | pogosto            |
|                                       | depresija                         | občasno                            | pogosto                                  | občasno            |
|                                       | tik                               | pogosto                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | vpliv na labilnost                | pogosto                            | občasno                                  | pogosto            |
|                                       | disforija                         | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | evforija                          | neznana pogostnost                 | občasno                                  | občasno            |
|                                       | psihomotorična hiperaktivnost     | občasno                            | občasno                                  | pogosto            |
|                                       | bruksizem                         | občasno                            | občasno                                  | pogosto            |
|                                       | dermatilomanija                   | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | psihotične epizode                | neznana pogostnost                 | neznana pogostnost                       | neznana pogostnost |
|                                       | manija                            | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | halucinacije                      | občasno                            | občasno                                  | neznano            |
|                                       | agresija                          | pogosto                            | občasno                                  | neznana pogostnost |
|                                       | poslabšanje Tourettevega sindroma | neznana pogostnost                 | neznana pogostnost                       | neznana pogostnost |
| <b>Bolezni živčevja</b>               | glavobol                          | zelo pogosto                       | zelo pogosto                             | zelo pogosto       |
|                                       | omotica                           | pogosto                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | nemir                             | občasno                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | tremor                            | občasno                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | somnolenca                        | pogosto                            | pogosto                                  | občasno            |
|                                       | epileptični napad                 | neznana pogostnost                 | neznana pogostnost                       | neznana pogostnost |
|                                       | diskinezija                       | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | disgesija                         | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
|                                       | sinkopa                           | občasno                            | občasno                                  | občasno            |
| <b>Očesne bolezni</b>                 | zamegljen vid                     | občasno                            | neznano                                  | občasno            |
|                                       | midriaza                          | občasno                            | občasno                                  | neznana pogostnost |
| <b>Bolezni srca</b>                   | tahikardija                       | pogosto                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | palpitacija                       | občasno                            | pogosto                                  | pogosto            |
|                                       | podaljšanje QTc                   | neznana pogostnost                 | neznana pogostnost                       | neznana pogostnost |
|                                       | kardiomiopatija                   | neznana pogostnost                 | občasno                                  | neznana pogostnost |

| Organski sistem                                         | Neželeni učinek                  | Otroci<br>(od 6 do 12 let) | Mladostniki<br>(od 13 do 17 let) | Odrasli            |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Bolezni ožilja                                          | Raynaudov sindrom                | občasno                    | neznana pogostnost               | neznana pogostnost |
|                                                         | epistaksa                        | občasno                    | občasno                          | občasno            |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja                         | občasno                    | pogosto                          | pogosto            |
| Bolezni prebavil                                        | suha usta                        | pogosto                    | pogosto                          | zelo pogosto       |
|                                                         | diareja                          | pogosto                    | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | zaprtje                          | pogosto                    | občasno                          | pogosto            |
|                                                         | bolečine v zgornjem delu trebuha | zelo pogosto               | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | navzea                           | pogosto                    | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | bruhanje                         | pogosto                    | pogosto                          | občasno            |
| Bolezni hepatobilarnega sistema                         | *eozinofilni hepatitis           | neznana pogostnost         | neznana pogostnost               | neznana pogostnost |
| Bolezni kože in podkožja                                | hiperhidroza                     | občasno                    | občasno                          | pogosto            |
|                                                         | urtikarija                       | občasno                    | občasno                          | občasno            |
|                                                         | izpuščaj                         | pogosto                    | občasno                          | občasno            |
|                                                         | *angioedem                       | neznana pogostnost         | neznana pogostnost               | neznana pogostnost |
|                                                         | *Stevens-Johnsonov sindrom       | neznana pogostnost         | neznana pogostnost               | neznana pogostnost |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | erektilna disfunkcija            | ni relevantno              | občasno                          | pogosto            |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | bolečine v prsih                 | občasno                    | občasno                          | pogosto            |
|                                                         | razdražljivost                   | pogosto                    | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | utrujenost                       | pogosto                    | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | nervoza                          | občasno                    | pogosto                          | pogosto            |
|                                                         | pireksija                        | pogosto                    | pogosto                          | občasno            |
| Preiskave                                               | zvišan krvni tlak                | občasno                    | občasno                          | pogosto            |
|                                                         | *zmanjšanje telesne teže         | zelo pogosto               | zelo pogosto                     | pogosto            |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Nespečnost*

Vključuje nespečnost, začetno nespečnost, srednjo fazo nespečnosti in končno fazo nespečnosti.

##### *Zmanjšana telesna masa*

V 4-tedenskem kontroliranem preskušanju lisdeksamfetaminijevega dimesilata pri otrocih, starih od 6 do 12 let, ki so prejeli 30 mg, 50 mg in 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, je bila povprečna izguba telesne mase od izhodiščne vrednosti do končne točke 0,4 ter 0,9 in 1,1 kg, v primerjavi z 0,5 kg povečanjem telesne mase pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Večji odmerki so bili povezani z večjo izgubo telesne mase v 4-ih tednih zdravljenja. Skrbno spremljanje telesne mase pri otrocih, starih od 6 do 12 let, ki so 12

mesecev prejemali lisdeksamfetaminijev dimesilat, kaže, da neprekinjeno zdravljenje (tj. zdravljenje 7 dni na teden skozi vse leto) upočasni stopnjo rasti, merjeno s telesno maso, kar se kaže v starostno in spolno normalizirani povprečni spremembi percentila od izhodiščne vrednosti, in sicer  $-13,4$  v obdobju enega leta. Povprečna percentilna vrednost je na začetku ( $n = 271$ ) znašala  $60,9$ , po 12-ih mesecih ( $n = 146$ ) pa je percentilna vrednost znašala  $47,2$ .

V 4-tedenskem kontroliranem preskušanju lisdeksamfetaminijevega dimesilata pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, ki so prejemali 30 mg, 50 mg in 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, je bila povprečna izguba telesne mase od izhodiščne vrednosti do končne točke od  $1,2$  ter  $1,9$  in  $2,3$  kg, medtem ko so bolniki, ki so prejemali placebo, pridobili  $0,9$  kg telesne mase. Skrbno spremljanje telesne mase pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, ki so 12 mesecev prejemali lisdeksamfetaminijev dimesilat, kaže, da neprekinjeno zdravljenje (tj. zdravljenje 7 dni na teden skozi vse leto) upočasni stopnjo rasti, merjeno s telesno maso, kar se kaže v starostno in spolno normalizirani povprečni spremembi percentila od izhodiščne vrednosti, in sicer  $-6,5$  v obdobju enega leta. Povprečna percentilna vrednost na začetku ( $n = 265$ ) je znašala  $66,0$ , po 12-ih mesecih ( $n = 156$ ) pa je percentilna vrednost znašala  $61,5$ .

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki so dve leti prejemali lisdeksamfetaminijev dimesilat, je skrbno spremljanje telesne mase pokazalo, da je dosledno zdravljenje (tj. zdravljenje 7 dni na teden v obdobju dveh let) povzročilo upočasnitev rasti, merjene s telesno maso. Pri otrocih in mladostnikih so povprečni percentili telesne mase in standardne deviacije (SD) v izhodišču ( $n = 314$ ) znašali  $65,4$  (SD  $27,11$ ), po 24-ih mesecih (104. teden,  $n = 189$ ) pa so znašali  $48,2$  (SD  $29,94$ ). Starostno in spolno normalizirana povprečna sprememba percentila od izhodiščne vrednosti je v dveh letih znašala  $-16,9$  (SD  $17,33$ ).

V nadzorovanem kliničnem preskušanju lisdeksemfetaminijevega dimesilata pri otrocih, starih od 4 do 5 let, ki so prejemali 5–30 mg lisdeksemfetaminijevega dimesilata, po 6 tednih spremljanja ni bilo klinično pomembnih sprememb telesne mase glede na izhodiščno vrednost. Skrbno spremljanje telesne mase pri otrocih, starih od 4 do 5 let, ki so v okviru razširjene študije 12 mesecev prejemali lisdeksemfetamin dimesilat, kaže, da neprekinjeno zdravljenje (tj. zdravljenje 7 dni na teden skozi vse leto) upočasni stopnjo rasti, merjeno s telesno maso, kar se kaže v starostno in spolno normalizirani povprečni spremembi percentila od izhodiščne vrednosti  $-17,92$  (SD =  $13,767$ ) v enem letu. Povprečna percentilna vrednost je na začetku ( $n = 113$ ) znašala  $66,51$  (SD =  $25,173$ ), po 12-ih mesecih pa je percentilna vrednost znašala  $47,45$  (SD =  $26,144$ ).

#### *Eozinofilni hepatitis*

V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru.

#### *Angioedem*

V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru.

#### *Stevens-Johnsonov sindrom*

V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri zdravljenju bolnikov s prevelikim odmerjanjem je treba upoštevati podaljšano sproščanje deksamfetamina po uživanju lisdeksamfetaminijevega dimesilata.

Akutno predoziranje z amfetamini ima za posledico nemir, tremor, hiperrefleksijo, pospešeno dihanje, zmedenost, agresivnost, halucinacije, panična stanja, hiperpireksijo in rabdomiolizo. Stimulaciji osrednjega živčevja običajno sledita utrujenost in depresija. Kardiovaskularni učinki vključujejo aritmijo, hipertenzijo ali hipotenzijo in cirkulacijski kolaps. Gastrointestinalni simptomi vključujejo slabost, bruhanje, diarejo in trebušne krče. Pri zastrupitvi s smrtnim izidom se običajno pojavijo krči in koma.

Za prevelik odmerek amfetamina ni posebnega protistrupa. Zdravljenje akutne zastrupitve z amfetamini je večinoma simptomatsko in lahko vključuje dajanje aktivnega oglja in katartika ter sedacijo.

Lisdeksamfetamina in deksamfetamina ni mogoče dializirati.

V primeru prevelikega odmerka amfetamina se posvetujte s centrom za zastrupitve ali pa težave zdravite po kliničnih navodilih. Pri zdravljenju bolnikov s prevelikim odmerjanjem je treba upoštevati podaljšano trajanje delovanja amfetamina.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: simpatikomimetiki s centralnim delovanjem, ATC koda: N06BA12.

#### Mehanizem delovanja

Lisdeksamfetaminijev dimesilat je farmakološko neaktivno predzdravilo. Po peroralni uporabi se lisdeksamfetamin hitro absorbira iz prebavil in se predvsem s pomočjo rdečih krvničk hidrolizira v deksamfetamin, ki je odgovoren za delovanje zdravila.

Amfetamini so nekateholaminski simpatikomimetični amini s stimulativnim delovanjem na centralni živčni sistem. Način terapevtskega delovanja amfetamina pri ADHD ni povsem ugotovljen, vendar naj bi bil učinkovit predvsem zaradi svoje sposobnosti, da onemogoči ponovni privzem noradrenalina in dopamina v presinaptični nevron in poveča sproščanje teh monoaminov v ekstraneuronalni prostor. Predzdravilo lisdeksamfetamin se *in vitro* ne veže na mesta, odgovorna za ponovni privzem noradrenalina in dopamina.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinek lisdeksamfetaminijevega dimesilata pri zdravljenju ADHD je bil dokazan v treh nadzorovanih študijah pri otrocih, starih od 6 do 12 let, treh nadzorovanih študijah pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, treh nadzorovanih študijah pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ter štirih nadzorovanih študijah pri odraslih, ki izpolnjujejo merila DSM-IV-TR za ADHD.

V kliničnih študijah, opravljenih pri otrocih in odraslih, so se učinki lisdeksamfetaminijevega dimesilata nadaljevali 13 ur po odmerjanju pri otrocih in 14 ur po odmerjanju pri odraslih, če je bilo zdravilo zaužito enkrat na dan, in sicer zjutraj.

### Pediatrična populacija

V ključni evropski študiji faze 3: SPD489-325 je bilo ocenjenih 336 bolnikov, starih od 6 do 17 let. V tej sedemtedenski, randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji z optimiziranimi odmerki in s placebom je lisdeksamfetaminijev dimesilat pokazal bistveno večjo učinkovitost kot placebo.

Lestvica za ocenjevanje ADHD predstavlja merilo za glavne simptome ADHD. S placebom prilagojeno povprečno zmanjšanje skupne vrednosti testa ADHD-RS-IV glede na izhodiščno vrednost pri bolnikih, zdravljenih z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom, je bilo 18,6 ( $p < 0,001$ ). Na vsakem obisku med zdravljenjem in na koncu je bil odstotek oseb, ki so izpolnile vnaprej določena merila za odziv ( $\geq 30$ -odstotno zmanjšanje skupne ocene ADHD-RS-IV glede na izhodiščno vrednost in vrednost CGI-I 1 ali 2), za lisdeksamfetaminijev dimesilat v primerjavi s placebom bistveno višji ( $p < 0,001$ ). Končni cilj te študije je opredeljen v preglednici 1. Rezultati so bili za lisdeksamfetaminijev dimesilat v primerjavi s placebom pomembno višji tudi pri vrednotenju posameznih sestavin meril za odziv. Poleg tega povprečni rezultati za simptome ADHD po prekinitvi zdravljenja niso presegli izhodiščnih rezultatov pred zdravljenjem, kar kaže na to, da ni bilo povratnega učinka.

Poleg zmanjšanja simptomov so klinične študije pokazale, da lisdeksamfetaminijev dimesilat znatno izboljša funkcionalne rezultate. Natančneje, v študiji SPD489-325 se je pri 75,0 % oseb, ki so prejemale lisdeksamfetaminijev dimesilat, pokazalo izboljšanje (opredeljeno kot »zelo veliko izboljšanje« ali »veliko izboljšanje«) na ocenjevalni lestvici kliničnega globalnega vtisa izboljšanja (CGI-I – *Clinical Global Impression-Improvement*) v primerjavi s 14,2 % oseb, ki so prejemale placebo ( $p < 0,001$ ) in pri katerih ni prišlo do takšnega izboljšanja.

Lisdeksamfetaminijev dimesilat je pokazal znatno izboljšanje otrokovih dosežkov pri učenju, merjeno z instrumentom za merjenje kakovosti življenja v povezavi z zdravjem, ki vsebuje obrazec za poročanje staršev o otrokovem zdravju in bolezni in obrazec za profil bolezni pri otrocih, ki vključuje dosežke pri zdravljenju (CHIP-CE:PRF): angl. *Illness Profile-Child Edition Achievement Domain*. Lisdeksamfetaminijev dimesilat je v primerjavi s placebom pokazal pomembno izboljšanje glede na izhodiščno stanje (lisdeksamfetaminijev dimesilat: 9,4 v primerjavi s placebom –1,1), pri čemer je bila povprečna razlika med obema skupinama zdravljenja 10,5 ( $p < 0,001$ ).

### **Preglednica 1: Rezultati študije SPD489-325 pri končni točki<sup>1</sup> (celoten nabor analiz)**

|                                             | lisdeksamfetaminijev dimesilat | placebo       | metilfenidat hidroklorid |
|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------|
| <b>Sprememba skupne ocene za ADHD-RS-IV</b> |                                |               |                          |
| najmanjša kvadratna povprečna vrednost      | –24,3                          | –5,7          | –18,7                    |
| velikost učinka (v primerjavi s placebom)   | 1,804                          | ni relevantno | 1,263                    |

|                                                            | lisdeksamfetaminijev dimesilat | placebo         | metilfenidat hidroklorid |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------|
| <i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)               | < 0,001                        | ni relevantno   | < 0,001                  |
| <b>ADHD-RS-IV odzivniki</b>                                |                                |                 |                          |
| bolniki, ki kažejo odziv <sup>2</sup>                      | 83,7 % (87/104)                | 22,6 % (24/106) | 68,2 % (73/107)          |
| razlika v odzivu glede na placebo                          | 61,0                           | ni relevantno   | 45,6                     |
| <i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)               | < 0,001                        | ni relevantno   | < 0,001                  |
| <b>CGI-I odzivniki</b>                                     |                                |                 |                          |
| bolniki, pri katerih je prišlo do izboljšanja <sup>3</sup> | 75,0 % (78/104)                | 14,2 % (15/106) | 58,9 % (63/107)          |
| razlika v izboljšanju v primerjavi s placebom              | 60,8                           | ni relevantno   | 44,7                     |
| <i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)               | < 0,001                        | ni relevantno   | < 0,001                  |
| <b>Sprememba v CHIP-CE: PRF domena dosežka</b>             |                                |                 |                          |
| <b>Domena</b>                                              |                                |                 |                          |
| najmanjša kvadratna povprečna vrednost                     | 9,4                            | −1,1            | 6,4                      |
| velikost učinka (v primerjavi s placebom)                  | 1,280                          | ni relevantno   | 0,912                    |
| <i>p</i> -vrednost (v primerjavi s placebom)               | < 0,001                        | ni relevantno   | < 0,001                  |

<sup>1</sup>Končna točka = zadnji obisk na zdravljenju po začetni fazi obdobja optimizacije odmerkov ali vzdrževanja odmerkov (obiski 1–7) z veljavno vrednostjo.

<sup>2</sup>Odziv je opredeljen kot odstotno zmanjšanje skupne vrednosti ADHD-RS-IV za  $\geq 30$  % glede na izhodiščno vrednost.

<sup>3</sup>Izboljšanje (»zelo izboljšano« ali »precej izboljšano«)

Podobne rezultate za ADHD-RS in CGI-I sta pokazali dve s placebom kontrolirani študiji, ena pri otrocih (n = 297) in druga pri mladostnikih (n = 314), ki sta bili izvedeni v Združenih državah Amerike.

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let (n = 267), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za ADHD, je bila izvedena dvojno slepa, randomizirana, aktivno nadzorovana študija z optimizacijo odmerkov. V tej devettedenski študiji so bili bolniki naključno izbrani (1:1) ali za prejemanje dnevnega jutranjega odmerka lisdeksamfetaminijevega dimesilata (30, 50 ali 70 mg/dan) ali atomoksetina (odmerek je bil primeren glede na posameznikovo telesno težo, in sicer do 100 mg). V štiritedenskem obdobju optimizacije odmerka so bolnike titrirali, dokler niso dosegli optimalnega odmerka, ki je temeljil na neželenih učinkih, nastalih pri zdravljenju (TAESs - *treatment emergent adverse events*), in na klinični presoji. Bolniki, ki so jih zdravili z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom, so imeli krajši odzivni čas v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili z atomoksetinom (povprečno 13,0 dni v primerjavi z 21,0 dnevi;  $p = 0,003$ ), pri čemer je bil odziv opredeljen kot ocena CGI-I: 1 (zelo veliko izboljšanje) ali 2 (veliko izboljšanje), in sicer na katerem koli obisku dvojno slepega zdravljenja. Med vsemi obiski dvojno slepega zdravljenja je bil delež odzivnikov v skupini z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom konsistentno večji kot delež odzivnikov v skupini z atomoksetinom. Razlika je znašala od 16 do 24 odstotnih točk. Ob koncu študije so najmanjše kvadratne povprečne spremembe skupne ocene ADHD-RS-IV glede na izhodiščno vrednost za lisdeksamfetaminijev dimesilat in atomoksetin znašale −26,1 oziroma −19,7, pri čemer je razlika med skupinama znašala −6,4.

Izvedeni sta bili dve dvojno slepi, vzporedni, aktivno nadzorovani študiji (OROS-MPH [metilfenidat]) pri mladostnikih z ADHD, starih od 13 do 17 let. Obe študiji sta vključevali tudi referenčni del s placebom. Študija z 8-tedensko optimizacijo odmerka (SPD489-405) je vključevala 5-tedensko obdobje optimizacije odmerka in 3-tedensko obdobje vzdrževanja odmerka. V obdobju optimizacije odmerka so udeležencem enkrat tedensko odmerjali odmerek glede na neželene učinke, ki se pojavijo ob zdravljenju (TEAE – *treatment emergent adverse events*), in glede na klinični odziv na optimalni odmerek 30, 50 ali 70 mg/dan (za udeležence SPD489) ali 18, 36, 54 ali 72 mg/dan (za udeležence OROS-MPH), ki so ga vzdrževali 3

tedne v obdobju vzdrževanja odmerka. Povprečni odmerki ob koncu zdravljenja so bili 57,9 mg za zdravilo SPD489 in 55,8 mg za zdravilo OROS-MPH. V tej študiji ni bilo ugotovljeno, da bi bila SPD489 ali OROS-MPH v 8. tednu statistično boljša od drugih izdelkov. Šesttedenska študija s fiksnim odmerkom (SPD489-406) je imela štiritedensko obdobje prisilne titracije odmerka in dvotedensko obdobje vzdrževanja odmerka. Pri najvišjih odmerkih zdravila SPD489 (70 mg) in zdravila OROS-MPH (72 mg) se je zdravljenje z zdravilom SPD489 izkazalo za učinkovitejše od zdravljenja z zdravilom OROS-MPH, merjeno tako s primarno analizo učinkovitosti (sprememba skupne ocene ADHD-RS v 6. tednu glede na izhodiščno vrednost) kot s ključno sekundarno analizo učinkovitosti (CGI-I ob zadnjem obisku) (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2: Sprememba skupne ocene ADHD-RS-IV glede na izhodiščno vrednost in končno vrednost na CGI-I (celoten nabor analiz)**

| SPD489-405 | Primarno v 8. tednu ADHD-RS-IV                                                                                        |                                                                                                                      | Placebo                        | SPD489                                          | OROS-MPH                                        |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|            | izhodiščni skupni rezultat                                                                                            | N<br>povprečje (SE)                                                                                                  | 89<br>38,2 (0.73)              | 179<br>36,6 (0,48)                              | 184<br>37,8 (0,45)                              |
|            | sprememba glede na izhodiščno vrednost v 8. tednu                                                                     | N<br>LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup>                                                                                | 67<br>-13,4 (1.19)             | 139<br>-25,6 (0.82)                             | 152<br>-23,5 (0.80)                             |
|            | razlika med lisdeksamfetamini in OROS-MPH                                                                             | LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup><br>(95 % CI) <sup>[a]</sup><br>velikost učinka <sup>[b]</sup><br><i>p</i> -vrednost | ni relevantno                  | -2,1 (1,15)<br>-4,3; 0,2<br>0,2<br>0,0717       | ni relevantno                                   |
|            | razlika med aktivnim zdravljenjem in placebom                                                                         | LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup><br>(95 % CI) <sup>[a]</sup><br>velikost učinka <sup>[b]</sup><br><i>p</i> -vrednost | ni relevantno                  | -12,2 (1,45)<br>-15,1; -9,4<br>1,16<br>< 0,0001 | -10,1 (1,43)<br>-13,0; -7,3<br>0,97<br>< 0,0001 |
|            | <b>Ključni sekundarni končni učinek CGI-I</b>                                                                         |                                                                                                                      |                                |                                                 |                                                 |
|            | analizirane osebe (n)                                                                                                 |                                                                                                                      | 89                             | 178                                             | 184                                             |
|            | izboljšanje (%) <sup>[c]</sup>                                                                                        |                                                                                                                      | 31 (34,8)                      | 148 (83,1)                                      | 149 (81,0)                                      |
|            | ni izboljšanja (%) <sup>[d]</sup>                                                                                     |                                                                                                                      | 58 (65,2)                      | 30 (16,9)                                       | 35 (19,0)                                       |
|            | lisdeksamfetamin v primerjavi z OROS-MPH <sup>[e]</sup><br>aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom <sup>[e]</sup> |                                                                                                                      | Ni relevantno<br>Ni relevantno | 0.6165<br>< 0.0001                              | Ni relevantno<br>< 0.0001                       |
| SPD489-406 | Primarno v 6. tednu ADHD-RS-IV                                                                                        |                                                                                                                      | Placebo                        | SPD489                                          | OROS-MPH                                        |
|            | izhodiščni skupni rezultat                                                                                            | ni relevantno<br>povprečje (SE)                                                                                      | 106<br>36,1 (0.58)             | 210<br>37,3 (0.44)                              | 216<br>37,0 (0,44)                              |
|            | sprememba glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu                                                                     | N<br>LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup>                                                                                | 93<br>-17,0 (1,03)             | 175<br>-25,4 (0,74)                             | 181<br>-22,1 (0,73)                             |
|            | razlika med lisdeksamfetamini in OROS-MPH                                                                             | LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup><br>(95 % CI) <sup>[a]</sup><br>velikost učinka <sup>[b]</sup><br><i>p</i> -vrednost | ni relevantno                  | -3,4 (1,04)<br>-5,4; -1,3<br>0,33<br>0,0013     | ni relevantno                                   |
|            | razlika med aktivnim zdravljenjem in placebom                                                                         | LS povprečje (SE) <sup>[a]</sup><br>(95 % CI) <sup>[a]</sup><br>velikost učinka <sup>[b]</sup><br><i>p</i> -vrednost | ni relevantno                  | -8,5 (1,27)<br>-11,0; -6,0<br>0,82<br>< 0,0001  | -5,1 (1,27)<br>-7,6; -2,6<br>0,50<br>< 0,0001   |
|            | <b>Ključni sekundarni končni učinek CGI-I</b>                                                                         |                                                                                                                      |                                |                                                 |                                                 |
|            | analizirane osebe (n)                                                                                                 |                                                                                                                      | 106                            | 210                                             | 216                                             |
|            | izboljšanje (%) <sup>[c]</sup>                                                                                        |                                                                                                                      | 53 (50,0)                      | 171 (81,4)                                      | 154 (71,3)                                      |
|            | ni izboljšano (%) <sup>[d]</sup>                                                                                      |                                                                                                                      | 53 (50,0)                      | 39 (18,6)                                       | 62 (28,7)                                       |

|  |                                                                                                                       |                                |                    |                         |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------|
|  | lisdeksamfetamin v primerjavi z OROS-MPH <sup>[e]</sup><br>aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom <sup>[e]</sup> | ni relevantno<br>ni relevantno | 0.0188<br>< 0.0001 | ni relevantno<br>0.0002 |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------|

<sup>[a]</sup> Iz modela mešanih učinkov za ponavljajoče se meritve (MMRM), ki vključuje obravnavano skupino, nominalni obisk, interakcijo med obravnavano skupino in obiski kot dejavniki, izhodiščno skupno oceno ADHD-RS-IV kot kovariato in prilagoditev za interakcijo med izhodiščno skupno oceno ADHD-RS-IV in obiskom. Model temelji na metodi ocenjevanja REML in uporablja nestrukturiran tip kovariance.

<sup>[b]</sup> Velikost učinka je razlika v povprečju LS, deljena z ocenjenim standardnim odklonom od nestrukturirane kovariančne matrike.

<sup>[c]</sup> Kategorija »izboljšano« vključuje odgovore »zelo izboljšano« in »precej izboljšano«.

<sup>[d]</sup> Kategorija »Ni se izboljšalo« vključuje odgovore »Minimalno se je izboljšalo«, »Ni sprememb«, »Minimalno se je poslabšalo«, »Precej se je poslabšalo« in »Zelo se je poslabšalo«.

<sup>[e]</sup> Iz testa CMH, stratificiranega glede na izhodiščni CGI-S.

Opomba: N = število oseb v vsaki skupini zdravljenja, n = število analiziranih oseb.

V dveletno odprto študijo o varnosti pri otrocih in mladostnikih z ADHD, starih od 6 do 17 let, je bilo vključenih 314 bolnikov. Od teh je študijo zaključilo 191 bolnikov.

Poleg tega je bilo ohranjanje učinka dokazano v dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani študiji z odtegnitvijo, opravljena pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let (n = 157), ki so izpolnjevali diagnozo ADHD (merila DSM-IV). Bolniki so bili pred začetkom šesttedenske randomizirane odtegnitvene študije dlje časa (vsaj 26 tednov) optimalno zdravljeni z odprtim zdravljenjem z lisdeksamfetaminijevim dimesilat. Primerni bolniki so bili določeni, da še naprej prejemajo optimizirani odmerki lisdeksamfetaminijevga dimesilata ali da preidejo na placebo, pri čemer so bili za prejetje enega ali drugega povsem naključno izbrani. Bolnike so v 6-tedenski dvojno slepi fazi študije opazovali zaradi morebitne ponovitve bolezni (neuspešno zdravljenje). Neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot  $\geq 50$ -odstotno zvišanje (poslabšanje) skupnega rezultata ADHD-RS in  $\geq 2$ -odstotno zvišanje rezultata CGI-S, v primerjavi z rezultati ob vstopu v dvojno slepo randomizirano odtegnitveno fazo. Neuspešnost zdravljenja je bila bistveno manjša ( $p < 0,001$ ) pri osebah, ki so prejemale lisdeksamfetaminijev dimesilat (15,8 %), kot pri osebah s placebom (67,5 %). Pri večini oseb (70,3 %), pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno ne glede na način zdravljenja, so se simptomi ADHD poslabšali ob obisku v drugem tednu po randomizaciji ali pred njim.

Pri predšolskih otrocih z ADHD, starih od 4 do 5 let, je bila izvedena študija varnosti in učinkovitosti s fiksnim odmerkom. Posamezniki so bili razdeljeni po naključnem izboru v razmerju 5 : 5 : 5 : 5 : 5 : 6 na lisdeksamfetaminijev dimesilat (jakost odmerka 5, 10, 20, 30 mg) ali placebo (glejte tudi poglavje 5.2). Dvojno slepo ocenjevalno obdobje je trajalo 6 tednov. V tej študiji so pri osebah, ki so prejemale lisdeksamfetaminijev dimesilat, najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravljenja: zmanjšan apetit (13,7 % oseb), razdražljivost (9,6 % oseb) ter vpliv na labilnost in kašelj (4,8 % oseb v vsaki od obeh skupin). V 52-tedenski odprti študiji je bil najpogostejši neželeni učinek zdravljenja zmanjšan apetit (15,9 %) (glejte poglavje 4.8).

### *Odrasla populacija*

Učinkovitost lisdeksamfetaminijevga dimesilata pri zdravljenju odraslih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-IV-TR za ADHD, je bila dokazana v štirih nadzorovanih študijah, v katere je bilo vključenih 846 bolnikov.

Študija 1 je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija s paralelnimi skupinami, izvedena na odraslih (n=420). V tej 4-tedenski študiji so bili bolniki naključno razdeljeni v skupine s fiksnim odmerkom, ki so prejemale končne odmerke 30, 50 ali 70 mg lisdeksamfetaminijevga dimesilata ali placeba. Vsi udeleženci, ki so prejemali lisdeksamfetaminijev dimesilat, so prvi teden zdravljenja prejemali 30 mg. Udeležencem, razvrščenim v skupini z odmerkoma 50 in 70 mg, so, do dosega prvotno določenega odmerka, odmerki titrirali po 20 mg na teden. Pri odraslih so ob koncu zdravljenja pri vseh odmerkih lisdeksamfetaminijevga dimesilata v primerjavi s placebom opazili pomembno izboljšanje simptomov ADHD. Preiskovalci so ocenjevali napredek na podlagi ocenjevalne lestvice ADHD, s pomočjo

katere so beležili skupni izboljšani rezultat pri odraslih (ADHD-RS) (glejte preglednico 1). Zdravljenje z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo stopnjo funkcionalne prizadetosti, kar so ugotovili s pomočjo meritev na ocenjevalni lestvici CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement).

**Preglednica 3: Sprememba ADHD-RS od izhodiščne vrednosti do končne točke<sup>1</sup>, s skupnim rezultatom za odrasle ob zaključku (celoten nabor analiz)**

|                                                         |                                      | Placebo           | 30 mg                                | 50 mg                                | 70 mg                                 |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Izhodiščni skupni rezultat                              | N<br>povprečje (SD)                  | 62<br>39,4 (6,42) | 115<br>40,5 (6,21)                   | 117<br>40,8 (7,30)                   | 120<br>41,0 (6,02)                    |
| Sprememba pri končni točki glede na izhodiščno vrednost | N<br>LS povprečje (SE)               | 62<br>-8,2 (1,43) | 115<br>-16,2 (1,06)                  | 117<br>-17,4 (1,05)                  | 120<br>-18,6 (1,03)                   |
| Razlika, prilagojena na placebo                         | LS povprečje<br>(95% IZ) p- vrednost | ni relevantno     | -8,04<br>(-12,14, -3,95)<br>< 0,0001 | -9,16<br>(-13,25, -5,08)<br>< 0,0001 | -10,41<br>(-14,49, -6,33)<br>< 0,0001 |

<sup>1</sup> Končna točka je zadnji teden zdravljenja po randomizaciji, v katerem je bila dosežena veljavna skupna ocena ADHD-RS-IV. Opomba: Za določitev Cis in p-vrednosti je bil uporabljen Dunnettov test; p-vrednosti so prilagojene p-vrednosti in jih je treba primerjati s kritično alfa vrednostjo 0,05. LS = najmanjši kvadrat; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka.

Študija 2 je bila 10-tedenska, dvojno slepa s placebom nadzorovana študija, katerenamen je bil oceniti spremembo vedenja pri izvršilnih funkcijah, ključne rezultate kakovosti življenja in simptome ADHD pri odraslih z ADHD in klinično pomembno okvaro izvršilnih funkcij. V študijo so bili vključeni odrasli, stari od 18 do 55 let (n = 161), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za ADHD, kar je bilo ocenjeno s skupnim rezultatom  $\geq 65$  točk na ocenjevalni lestvici vedenj, povezanih z izvršilnimi funkcijami pri odraslih (BRIEF-A: Behaviour Rating Inventory of Executive Function - Adult Version) Global Executive Composite (GEC) T-score na podlagi poročila subjekta in z rezultatom  $\geq 28$  točk na testu Adult ADHD-RS z napotki ob izhodiščnem obisku. V 10. tednu je bila povprečna vrednost rezultata T- BRIEF-A GEC za skupino s placebom 68,3, za skupino s SPD489 pa 57,2. Glede na izhodišče to pomeni povprečno spremembo LS - 11,1 oziroma -22,3; stopnja učinka je bila 0,74 v korist skupine SPD489. Od izhodiščne vrednosti do 10. tedna (-11,2) je bila razlika v povprečni spremembi LS bistveno boljša v skupini z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom kot v skupini s placebom ( $p < 0,0001$ ). Sekundarni ukrepi učinkovitosti Modula vpliva ADHD pri odraslih (AIM-A), ADHD-RS z napotki za odrasle, CGI-I in ocena T indeksa ADHD Connersove lestvice za ocenjevanje ADHD pri odraslih - opazovalec: (CAARS-O:S) so bili bistveno boljši v skupini z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom kot v skupini s placebom

Študija 3 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, navzkrižna študija, ki je vključevala odrasle. Ta študija lisdeksamfetaminijevega dimesilata je bila zasnovana tako, da je simulirala delovno okolje, vanjo pa je bilo vključenih 142 odraslih. Po 4-tedenski odprti fazi optimizacije odmerka z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom (30, 50 ali 70 mg/dan zjutraj) so bili udeleženci randomizirani v eno od dveh oblik zdravljenja: 1) lisdeksamfetaminijev dimesilat (optimiziran odmerek), ki mu je sledil placebo, vsak po en teden, ali 2) placebo, ki mu je sledil lisindeksamfetaminijev dimesilat, vsak po en teden. Ob koncu vsakega tedna je potekalo ocenjevanje učinkovitosti z uporabo stalnega merila učinkovitosti izdelka (Permanent Product Measure of Performance - PERMP). PERMP je matematični test, prilagojen spretnostim, ki temelji na merjenju pozornost pri ADHD. Zdravljenje z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom je v primerjavi s placebom v vseh časovnih točkah po odmerku povzročilo statistično

pomembno izboljšanje pozornosti, kar se je merilo s povprečnimi skupnimi rezultati PERMP v enem ocenjevalnem dnevu in v vsaki merjeni časovni točki. Ocene PERMP so bile izvedene pred odmerkom (0,5 ure) ter 2, 4, 8, 10, 12 in 14 ur po odmerku.

Študija 4 je preučevala ohranjanje učinkovitosti pri odraslih. To je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija z načrtovanim odtegotovanjem, izvedena pri odraslih, starih od 18 do 55 let (n=123), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za ADHD. Udeleženci so morali imeti ob vključitvi v študijo dokumentacijo o zdravljenju z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom v trajanju najmanj 6 mesecev in so morali dokazati odziv na zdravljenje, opredeljen s CGI-S  $\leq 3$  in skupno oceno na testu ADHD-RS za odrasle  $< 22$ . Skupna ocena ADHD-RS za odrasle je merilo glavnih simptomov ADHD. Osebe, ki so v tretjem tednu odprte faze zdravljenja ohranile odziv na zdravljenje (n=116), so bile primerne za vstop v dvojno slepo randomizirano fazo odtegnitve in so prejele začetni odmerek lisdeksamfetaminijevega dimesilata (n=56) ali placebo (n=60). Pri osebah, zdravljenih z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom, je bilo zdravljenje učinkovito, saj je bil v dvojno slepi randomizirani fazi odtegnitve delež neuspešnih zdravljenj bistveno manjši ( $< 9\%$ ) kot pri osebah, ki so prejemale placebo (75 %). Neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot  $\geq 50$ -odstotno povečanje (poslabšanje) skupne ocene ADHD-RS z napotki za odrasle in  $\geq 2$ -odstotno povečanje ocene CGI-S v primerjavi z ocenami ob vstopu v dvojno slepo randomizirano fazo odtegnitve.

#### *Študije o odgovornosti za zlorabo*

V študiji odgovornosti za zlorabo pri ljudeh v primerih, ko so posameznikom z anamnezo zlorabe zdravil predpisali enake peroralne odmerke 100 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata in 40 mg deksamfetamin sulfata s takojšnjim sproščanjem, je 100 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata povzročilo subjektivne odzive na lestvici »Učinki vsečnosti zdravila« (primarni končni učinek), ki so bili bistveno manjši kot učinki, ki jih je povzročilo 40 mg deksamfetamina s takojšnjim sproščanjem. Vendar je peroralno dajanje 150 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata povzročilo povečanje pozitivnih subjektivnih odzivov na tej lestvici, primerljivih s pozitivnimi subjektivnimi odzivi, ki jih je sprožilo 40 mg peroralnega deksamfetamina s takojšnjim sproščanjem in 200 mg dietilpropiona.

Intravensko dajanje 50 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata posameznikom, ki so v preteklosti zlorabljali zdravila, je sprožilo pozitivne subjektivne odzive na lestvicah za merjenje »všečnosti zdravil«, »evforije«, »učinkov amfetamina« in »učinkov benzedrina«, ki so bili večji od placeba, vendar manjši od tistih, ki jih je povzročil enak odmerek (20 mg) intravenskega deksamfetamina.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se lisdeksamfetaminijev dimesilat iz prebavil zdravih odraslih in otrok, starih od 6 do 12 let, z ADHD hitro absorbira, kar naj bi omogočal visoko zmogljivi transporter PEPT1.

Hrana ne vpliva na opazovani AUC in  $C_{\max}$  deksamfetamina pri zdravih odraslih po enkratnem peroralnem odmerku 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, vendar podaljša  $T_{\max}$  za približno eno uro (s 3,8 ure na tešče na 4,7 ure po obroku z veliko maščob). Po 8-urnem postu so bile vrednosti AUC za deksamfetamin po peroralnem dajanju lisdeksamfetaminijevega dimesilata v obliki raztopine in nepoškodovanih kapsul enakovredne.

### Porazdelitev

Pri 18-ih otrocih z ADHD, starih od 6 do 12 let, je  $T_{\max}$  deksamfetamina nastopil približno 3,5 ure po enkratnem peroralnem odmerku 30 mg, 50 mg ali 70 mg lisdeksamfetaminijevega dimesilata, ki so ga uporabili po 8-urnem nočnem postu.  $T_{\max}$  lisdeksamfetaminijevega dimesilata je trajal približno eno uro. Linearna farmakokinetika deksamfetamina po enkratnem peroralnem odmerku lisdeksamfetaminijevega dimesilata je bila ugotovljena v razponu odmerkov od 30 mg do 70 mg pri otrocih, starih od 6 do 12 let.

AUC in  $C_{\max}$  deksamfetamina, normalizirana glede na maso/odmerek, sta bila pri odraslih ženskah za 22 % oziroma 12 % nižja kot pri moških, in sicer sedmi dan po sedemdnevnom odmerjanju 70 mg lisdeksamfetamina dnevno. Vrednosti AUC in  $C_{\max}$ , normalizirane glede na maso/odmerek, so bile pri dekletih in fantih po enkratnih odmerkih 30–70 mg enake.

Pri zdravih odraslih se deksamfetamin v ustaljenem stanju ne kopiči in tudi po enkratnem odmerjanju 7 dni zapored se lisdeksamfetaminjev dimesilat ne kopiči.

### Biotransformacija

Lisdeksamfetaminjev dimesilat se pretvori v deksamfetamin in l-lizin, kar se zgodi s presnovo v krvi, predvsem zaradi hidrolitske aktivnosti rdečih krvničk. Rdeče krvničke imajo veliko sposobnost presnove lisdeksamfetamina, saj so podatki *in vitro* pokazali, da se znatna hidroliza pojavlja tudi pri nizki ravni hematokrita. Lisdeksamfetamin se ne presnavlja z encimi citokroma P450.

Amfetamin se oksidira na četrtem mestu benzenovega obroča, pri čemer nastane 4-hidroksiamfetamin, ali na ogljikovih atomih  $\alpha$  ali  $\beta$  stranske verige, pri čemer nastane alfa-hidroksi-amfetamin oziroma norefedrin. Norefedrin in 4-hidroksi-amfetamin sta oba aktivna in vsak od njiju nato oksidira in tvori 4-hidroksi-norefedrin. Alfa-hidroksi-amfetamin se deaminira in tvori fenilaceton, ki na koncu tvori benzojevo kislino in njen glukuronid ter hipurno kislino konjugirano z glicinom. Čeprav encimi, ki sodelujejo pri presnovi amfetamina, niso jasno opredeljeni, je znano, da CYP2D6 sodeluje pri nastanku 4-hidroksi-amfetamina.

### Izločanje

Po peroralnem vnosu 70 mg odmerka radioaktivno označenega lisdeksamfetaminjevga dimesilata šestim zdravim osebam se je v obdobju 120 ur približno 96 % radioaktivnosti peroralnega odmerka izločilo v urinu in le 0,3 % v blatu. Od radioaktivnosti, pridobljene v urinu, je bilo 42 % odmerka povezanega z amfetamini, 25 % s hipurno kislino in 2 % z nedotaknjenim lisdeksamfetaminom. Plazemske koncentracije nekonvertiranega lisdeksamfetamina so nizke in prehodne ter jih običajno ni mogoče količinsko opredeliti v 8 urah po dajanju. Plazemski razpolovni čas izločanja lisdeksamfetamina je v študijah o lisdeksamfetaminjevem dimesilatu pri prostovoljcih običajno v povprečju krajši od ene ure. Razpolovni čas deksamfetamina je 11 ur.

### Posebne skupine bolnikov

Na podlagi ocene očistka, je farmakokinetika deksamfetamina pri otrocih z ADHD, starih od 6 do 12 let, in mladostnikih z ADHD, starih od 13 do 17 let, ter zdravih odraslih prostovoljcih po korekciji na telesno maso podobna.

Sistemska izpostavljenost deksamfetaminu je podobna pri moških in ženskah, ki prejemajo enak mg/kg odmerka.

Formalne farmakokinetične študije za različne rase niso bile izvedene. Ni dokazov o vplivu etnične pripadnosti na farmakokinetiko lisdeksamfetaminjevega dimesilata.

V farmakokinetični študiji na 40 osebah (po 8 oseb v vsaki od petih skupin glede na delovanje ledvic – normalna, blaga okvara, zmerna okvara, huda okvara in končna faza ledvične bolezni) se je očistek deksamfetamina zmanjšal z 0,7 L/h/kg pri osebah z normalnim delovanjem ledvic na 0,4 L/h/kg pri osebah s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do < 30 ml/min<sup>1,73m<sup>2</sup></sup> ali CrCl < 30 ml/min).

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila povprečna izpostavljenost deksamfetaminu pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 5 let, približno za 44 % večja v primerjavi s pediatričnimi bolniki, stari od 6 do 11 let, pri čemer sta obe skupini prejemale enak odmerek (30 mg/dan).

V študiji s 47-imi osebami, starimi 55 let ali več, je bil očistek deksamfetamina približno 0,7 L/h/kg pri osebah, starih od 55 do 74 let, in 0,55 L/h/kg pri osebah, starih  $\geq 75$  let. To je nekoliko manj v primerjavi z mlajšimi odraslimi (približno 1 L/h/kg za osebe, stare od 18 do 45 let).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinične študije o odgovornosti za zlorabo kažejo, da lahko lisdeksamfetaminijev dimesilat pri podganah in opicah povzroči subjektivne učinke, ki so podobni učinkom deksamfetamina, stimulansa centralnega živčnega sistema, vendar se pojavijo z zakasnitvijo in so prehodni, medtem ko so učinki nagrajevanja, določeni v študijah samoapliciranja, manjši od učinkov metilfenidata ali kokaina.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so bile glavne ugotovitve, da prihaja do spremembe v vedenju, kot je povečana aktivnost zaradi uživanja stimulansov, ter do zmanjšanja telesne mase, rasti in vnosa hrane, kar naj bi bila posledica pretiranega farmakološkega odziva.

Lisdeksamfetaminijev dimesilat ni bil genotoksičen pri testiranju *in vitro* v Amesovem testu in testu z mišjim limfomom ali *in vivo* v mikronukleusnem testu z mišjim kostnim mozgom. Študije kancerogenosti lisdeksamfetaminijevega dimesilata niso bile izvedene. V študijah, v katerih so mišim in podganam dve leti dajali *d*-, *l*- amfetamin (razmerje enantiomerov 1 : 1) v prehrani v odmerkih do 30 mg/kg/dan pri mišjih samcih, 19 mg/kg/dan pri mišjih samicah ter 5 mg/kg/dan pri podganjih samcih in samicah, niso odkrili dokazov o rakotvornosti.

Lisdeksamfetaminijev dimesilat ni vplival na razvoj ali preživetje zarodka pri peroralnem dajanju nosečim podganam v odmerkih do 40 mg/kg/dan in kuncem v odmerkih do 120 mg/kg/dan.

Akutno dajanje velikih odmerkov amfetamina (*d*- ali *d,l*-) je pri glodalcih povzročilo dolgotrajne nevrotoksične učinke, vključno z nepopravljivo poškodbo živčnih vlaken. Vendar študije juvenilne toksičnosti pri podganah in psih z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom ne kažejo nobenih očitnih škodljivih sprememb osrednjega živčnega sistema. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Amfetamin (razmerje med *d*- in *l*-enantiomerom 3:1) v odmerkih do 20 mg/kg/dan ni škodljivo vplival na plodnost ali zgodnji razvoj zarodka pri podganah.

Številne študije na glodalcih kažejo, da lahko prenatalna ali zgodnja postnatalna izpostavljenost amfetaminu (*d*- ali *d,l*-) v odmerkih, podobnih tistim, ki se uporabljajo v klinični praksi, lahko povzroči dolgoročne nevrokemične in vedenjske spremembe. Poročali so o vedenjskih učinkih, kot so težave pri učenju in pomnjenju, spremenjena lokomotorna aktivnost in spremembe v spolnih funkcijah. Za lisdeksamfetaminijev dimesilat podobnih študij niso izvedli. Študija juvenilne toksičnosti pri podganah po prenehanju zdravljenja z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom pa je vključevala oceno plodnosti, pri čemer škodljivi učinki na plodnost niso bili ugotovljeni.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro kapsule

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev kroskarmelozat, premreženi (E468)

magnezijev stearat (E470b)

#### Ovojnice kapsul

želatina (E441)

tiskarsko barvilo (šelak, propilenglikol in črni železov oksid E172)

#### *Barvila v ovojnici kapsule:*

##### 20 mg

titanov dioksid (E171)

##### 30 mg

titanov dioksid (E171)

eritrozin (E127)

kinolinsko rumeno (E104)

##### 40 mg

titanov dioksid (E171)

briljantno modro (E133)

patentno modro V (E131)

karmin (E120)

##### 50 mg

titanov dioksid (E171)

briljantno modro (E133)

##### 60 mg

titanov dioksid (E171)

eritrozin (E127)

briljantno modro (E133)

##### 70 mg

titanov dioksid (E171)

briljantno modro (E133)

eritrozin (E127)

kinolinsko rumeno (E104)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Bel okrogel, HDPE (polietilen visoke gostote) vsebnik s širokim ustjem z za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom silikagel v vrečki.

Sredstva za sušenje se ne sme zaužiti.

Velikosti pakiranja: 30 ali 100 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/02963/001-012

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26.1.2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 4. 2026