

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisdexamfetamină Stada 20 mg capsule

Lisdexamfetamină Stada 30 mg capsule

Lisdexamfetamină Stada 40 mg capsule

Lisdexamfetamină Stada 50 mg capsule

Lisdexamfetamină Stada 60 mg capsule

Lisdexamfetamină Stada 70 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lisdexamfetamină Stada 20 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 20 mg, echivalent cu 5,9 mg dexamfetamină.

Lisdexamfetamină Stada 30 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 30 mg, echivalent cu 8,9 mg dexamfetamină.

Lisdexamfetamină Stada 40 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 40 mg, echivalent cu 11,9 mg dexamfetamină.

Lisdexamfetamină Stada 50 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 50 mg, echivalent cu 14,8 mg dexamfetamină.

Lisdexamfetamină Stada 60 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 60 mg, echivalent cu 17,8 mg dexamfetamină.

Lisdexamfetamină Stada 70 mg capsule:

Fiecare capsulă conține dimesilat de lisdexamfetamină 70 mg, echivalent cu 20,8 mg dexamfetamină.

Excipient cu efect cunoscut

Lisdexamfetamină Stada 40 mg capsule:

Fiecare capsulă conține 0,0019 mg Roșu Allura AC (E129)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Lisdexamfetamină Stada 20 mg capsule

Capsulă cu capac alb și corp alb, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „563” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Lisdexamfetamină Stada 30 mg capsule

Capsulă cu capac portocaliu și corp alb, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „564” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Lisdexamfetamină Stada 40 mg capsule

Capsulă cu capac albastru deschis și corp alb, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „565” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Lisdexamfetamină Stada 50 mg capsule

Capsulă cu capac albastru închis și corp alb, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „566” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Lisdexamfetamină Stada 60 mg capsule

Capsulă cu capac albastru și corp albastru, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „567” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Lisdexamfetamină Stada 70 mg capsule

Capsulă cu capac portocaliu și corp albastru, imprimată axial cu cerneală gri cu „ALV” pe capac și cu „568” pe corp, conținând pulbere albă până la galben pal.

Fiecare capsulă măsoară aproximativ 16 mm lungime și 6 mm lățime.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lisdexamfetamină Stada este indicat ca parte a unui program cuprinzător de tratament pentru tulburarea de hiperactivitate/deficit de atenție (ADHD) la copiii cu vârsta de 6 ani și peste, atunci când răspunsul la tratamentul anterior cu metilfenidat este considerat clinic inadecvat.

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui specialist în tulburări de comportament specifice copilăriei și/sau adolescenței. Diagnosticul trebuie pus în conformitate cu criteriile DSM sau ghidurile din ICD și trebuie să se bazeze pe istoricul complet și pe evaluarea pacientului. Diagnosticul nu poate fi pus doar pe prezența unuia sau a mai multor simptome.

Etiologia specifică a acestui sindrom nu este cunoscută și nu există un singur test de diagnostic. Diagnosticarea adecvată necesită utilizarea resurselor medicale și de specialitate psihologice, educaționale și sociale.

Un program cuprinzător de tratament include de obicei măsuri psihologice, educaționale și sociale, precum și farmacoterapie și are ca scop stabilizarea copiilor cu un sindrom comportamental caracterizat prin simptome care pot include istoric cronic de atenție redusă, distractibilitate, labilitate emoțională, impulsivitate, hiperactivitate moderată până la severă, semne neurologice minore și EEG anormal. Capacitatea de învățare poate fi sau nu afectată.

Lisdexamfetamină Stada nu este indicat la toți copiii cu ADHD și decizia de utilizare a medicamentului trebuie să se bazeze pe o evaluare foarte amănunțită a severității și cronicității

simptomelor copilului, în raport cu vârsta copilului și potențialul de abuz, utilizare necorespunzătoare sau deturnare.

Un plasament educațional adecvat este esențial, iar intervenția psihosocială este în general necesară. Administrarea lisdexamfetaminei trebuie efectuată întotdeauna în acest mod, conform indicației autorizate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui specialist calificat în tulburările de comportament specifice copilăriei și/sau adolescenței.

Evaluare pre-tratament

Înainte de prescriere, este necesar să se efectueze o evaluare de bază a statusului cardiovascular al pacientului, inclusiv tensiunea arterială și ritmul cardiac. Un istoric cuprinzător trebuie să includă medicamentele administrate concomitent, comorbiditățile de tulburări sau simptome medicale și psihiatrice anterioare și prezente, antecedentele familiale de moarte subită cardiacă/inexplicabilă precum și înregistrarea exactă a înălțimii și greutateii înainte de tratament pe o diagramă de creștere (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În concordanță cu alte stimulante, înainte de prescrierea Lisdexamfetamină Stada trebuie luate în considerare potențialul de abuz, utilizare necorespunzătoare sau deturnare (vezi pct. 4.4).

Monitorizare continuă

Creșterea, statusul psihic și cardiovascular trebuie monitorizate continuu (vezi și pct. 4.4).

- Tensiunea arterială și pulsul trebuie înregistrate pe o diagramă percentilică, la fiecare ajustare a dozei și la interval de cel puțin șase luni.
- Înălțimea, greutatea și apetitul trebuie înregistrate la interval de cel puțin șase luni, cu urmărirea unui grafic de creștere.
- Dezvoltarea de novo sau agravarea tulburărilor psihice preexistente trebuie monitorizate la fiecare ajustare a dozei și ulterior la interval de cel puțin șase luni, precum și la fiecare vizită.

Pacienții trebuie monitorizați pentru riscul deturnării, utilizării necorespunzătoare și abuzului de Lisdexamfetamină Stada.

Doze

Schema terapeutică trebuie individualizată în funcție de nevoile terapeutice și răspunsul pacientului. Este necesară o stabilire treptată atentă a dozei la începutul tratamentului cu Lisdexamfetamină Stada.

Doza inițială este de 30 mg, administrată o dată pe zi, dimineața. Când, în opinia medicului, este adecvată o doză inițială mai mică, pacienții pot începe tratamentul cu doza de 20 mg, o dată pe zi, dimineața.

Doza poate fi crescută cu 10 sau 20 mg, la intervale de aproximativ o săptămână. Lisdexamfetamină Stada trebuie administrat pe cale orală la cea mai mică doză eficientă.

Doza maximă recomandată este de 70 mg/zi; nu au fost studiate doze mai mari.

Tratamentul trebuie oprit dacă simptomele nu se ameliorează după ajustarea corespunzătoare a dozei, pe o perioadă de 1 lună. Dacă apare o agravare paradoxală a simptomelor sau alte evenimente adverse intolerabile, doza trebuie redusă sau trebuie întreruptă administrarea.

Utilizare pe termen lung

Tratamentul farmacologic al ADHD poate fi necesar pentru perioade îndelungate. Medicul care alege să utilizeze Lisdexamfetamină Stada pentru perioade prelungite (peste 12 luni) trebuie să reevalueze utilitatea acestui medicament cel puțin o dată pe an și să ia în considerare perioadele de probă fără medicație pentru a evalua funcționarea pacientului fără farmacoterapie, de preferat în perioada vacanțelor școlare.

Adulți

La adolescenții ale căror simptome persistă până la vârsta adultă și care au demonstrat beneficii clare de pe urma tratamentului, poate fi adecvată continuarea tratamentului până la vârsta adultă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Din cauza clearance-ului redus la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15 până la <30 ml/min/1,73 m² sau Cl_{Cr} <30 ml/min), doza maximă nu trebuie să depășească 50 mg/zi. O reducere suplimentară a dozei trebuie luată în considerare la pacienții care fac dializă. Lisdexamfetamina și dexamfetamina nu sunt dializabile.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Lisdexamfetamină Stada este pentru administrare orală. Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente.

Capsula de Lisdexamfetamină Stada poate fi înghițită întregă sau capsula poate fi deschisă și întregul conținut golit și amestecat cu un aliment moale, cum ar fi iaurt sau într-un pahar cu apă sau suc de portocale. Dacă conținutul include o cantitate de pulbere compactată, se poate folosi o lingură pentru a zdrobi pulberea în mâncarea moale sau în lichid. Conținutul trebuie amestecat până se dispersează complet. Pacientul trebuie să consume imediat întregul amestec de alimente moi sau lichide; nu trebuie păstrat. Substanța activă se dizolvă complet odată obținută dispersia; totuși, un film care conține componentele inactive poate rămâne în sticlă sau în recipient, după consumarea amestecului.

Pacientul nu trebuie să ia mai puțin de o capsulă pe zi și în cazul administrării unei singure capsule aceasta nu trebuie divizată.

În cazul omiterii unei doze, administrarea de Lisdexamfetamină Stada poate fi reluată a doua zi. Administrarea dozelor după-amiază trebuie evitată, din cauza potențialului de insomnie.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la amine simpatomimetice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de monoaminooxidază (IMAO) sau în decurs de 14 zile după tratamentul cu IMAO (poate rezulta o criză hipertensivă; vezi pct. 4.5).

Hipertiroidism sau tireotxicoză.

Stări de agitație.

Boală cardiovasculară simptomatică.

Arterioscleroză avansată.

Hipertensiune arterială moderată până la severă.

Glaucom.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Abuz și dependență

Stimulantele, inclusiv dimesilatul de lisdexamfetamină, au un potențial de abuz, utilizare necorespunzătoare, dependență sau deturnare pentru utilizări neterapeutice, pe care medicii trebuie să le ia în considerare atunci când prescriu acest medicament. Stimulantele trebuie prescrise cu prudență pacienților cu antecedente de abuz sau dependență de substanțe.

Toleranța, dependența psihologică extremă și dizabilitățile sociale severe au apărut în caz de abuz de stimulente. Există raportări cu privire la pacienți care au crescut doza de amfetamină la niveluri de mai multe ori mai mari decât cele recomandate; întreruperea bruscă după administrarea prelungită a dozelor mari duce la oboseală extremă și depresie psihică. De asemenea, se observă modificări la EEG-ul în timpul somnului. Manifestările intoxicației cronice cu amfetamine pot include dermatoze severe, insomnie marcată, iritabilitate, hiperactivitate și modificări de personalitate. Cea mai severă manifestare a intoxicației cronice este psihoza, adesea imposibil de distins clinic de schizofrenie.

Evenimente adverse cardiovasculare

Moarte subită la pacienții cu anomalii cardiace structurale preexistente sau alte probleme cardiace grave

Copii și adolescenții: a fost raportată moarte subită la copiii și adolescenții care iau stimulante ale SNC, incluzându-i pe cei cu anomalii cardiace structurale sau alte probleme cardiace grave. Deși doar unele probleme grave ale inimii au un risc crescut de moarte subită, medicamentele cu efect stimulant nu trebuie utilizate, în general, la copiii sau adolescenții cu anomalii cardiace structurale grave cunoscute, cardiomiopatie, tulburări grave ale ritmului cardiac sau alte probleme cardiace grave, care le-ar putea crește vulnerabilitatea la efectele simpatomimetice ale unui medicament stimulant.

Adulți: au fost raportate decese subite, accident vascular cerebral și infarct miocardic la adulții care iau medicamente cu efect stimulant în doze uzuale pentru ADHD. Deși rolul stimulantele în aceste cazuri observate la adulți este, de asemenea, necunoscut, adulții au o probabilitate mai mare decât copiii de a avea anomalii cardiace structurale grave, cardiomiopatie, tulburări grave ale ritmului cardiac, boală coronariană sau alte probleme cardiace grave. Adulții cu astfel de anomalii nu ar trebui, în general, să fie tratați cu medicamente cu efect stimulant.

Hipertensiune arterială și alte afecțiuni cardiovasculare

Medicamentele cu efect stimulant determină o creștere modestă a tensiunii arteriale medii (aproximativ 2-4 mmHg) și a frecvenței cardiace medii (aproximativ 3-6 bpm), iar indivizii pot avea creșteri mai mari. În timp ce modificările medii în sine nu ar fi de așteptat să aibă consecințe pe termen scurt, toți pacienții trebuie monitorizați pentru modificări mai ample ale ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale. Se recomandă prudență în tratarea pacienților ale căror afecțiuni medicale de bază ar putea fi agravate de creșterea tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, de exemplu, cei cu hipertensiune arterială preexistentă, insuficiență cardiacă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară.

S-a demonstrat că lisdexamfetamina prelungește intervalul QTc la unii pacienți. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu prelungire a intervalului QTc, la pacienții tratați cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boli cardiace preexistente relevante sau tulburări electrolitice.

Utilizarea dimesilatului de lisdexamfetamină este contraindicată la pacienții cu boală cardiovasculară simptomatică și, de asemenea, la acei pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (vezi pct. 4.3).

Cardiomiopatie

Cardiomiopatia a fost raportată la utilizarea cronică a amfetaminei. De asemenea, a fost raportată în cazul utilizării de dimesilat de lisdexamfetamină.

Evaluarea stării cardiovasculare la pacienții tratați cu medicamente cu efect stimulant

La toți pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu medicamente cu efect stimulant trebuie efectuată o anamneză amănunțită (inclusiv evaluarea antecedentelor familiale de moarte subită sau aritmie ventriculară) și un examen fizic, pentru a evalua prezența bolii cardiace și trebuie evaluați suplimentar pentru patologie cardiacă, dacă există rezultate care sugerează o astfel de boală (de exemplu, electrocardiogramă sau ecocardiogramă). Pacienții care dezvoltă simptome cum ar fi durere toracică indusă de efort, sincopă inexplicabilă sau alte simptome care sugerează o boală cardiacă în timpul tratamentului cu medicament cu efect stimulant trebuie să fie supuși unei evaluări cardiace prompte.

Evenimente adverse psihice

Psihoze preexistente

Administrarea de medicamente cu efect stimulant poate exacerba simptomele de tulburare de comportament și tulburări de gândire la pacienții cu tulburări psihotice preexistente.

Boală bipolară

O atenție deosebită trebuie acordată utilizării medicamentelor cu efect stimulant pentru tratarea pacienților cu ADHD cu comorbiditate de tulburare bipolară, din cauza îngrijorării pentru posibila inducere a episodului mixt/maniacal la astfel de pacienți. Înainte de inițierea tratamentului cu un medicament cu efect stimulant, pacienții cu simptome depresive comorbide trebuie să fie examinați adecvat pentru a determina dacă sunt expuși riscului de tulburare bipolară; un astfel de screening trebuie să includă un istoric psihiatric detaliat, inclusiv un istoric familial de sinucidere, tulburare bipolară și depresie.

Apariția de noi simptome psihotice sau maniacale

Simptomele psihotice sau maniacale induse de tratament, de exemplu, halucinații, gândire delirantă sau manie la copii și adolescenți fără antecedente de boală psihotică sau manie pot fi cauzate de medicamentele cu efect stimulant administrate în doze uzuale. Dacă apar astfel de simptome, trebuie luat în considerare un posibil rol cauzal al medicamentului cu efect stimulant și întreruperea tratamentului poate fi adecvată.

Agresivitate

Comportamentul agresiv sau ostilitatea este adesea observat la copiii și adolescenții cu ADHD și a fost raportat în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață a unor medicamente indicate pentru tratamentul ADHD, inclusiv dimesilat de lisdexamfetamină. Medicamentele cu efect stimulant pot provoca comportament agresiv sau ostilitate. Pacienții care încep tratamentul pentru ADHD trebuie monitorizați pentru apariția sau agravarea comportamentului agresiv sau ostilității.

Ticuri

S-a raportat că medicamentele cu efect stimulant exacerbează ticurile motorii și fonice și sindromul Tourette. Prin urmare, evaluarea clinică pentru ticuri și sindrom Tourette la copii și familiile acestora trebuie să preceadă utilizarea medicamentelor cu efect stimulant .

Suprimarea pe termen lung a creșterii (înălțime și greutate)

Medicamentele cu efect stimulant au fost asociate cu o încetinire a creșterii în greutate și o reducere a înălțimii atinse. Creșterea trebuie monitorizată în timpul tratamentului cu medicamente cu efect stimulant, iar la pacienții care nu cresc în înălțime sau în greutate așa cum era de așteptat poate fi necesară întreruperea tratamentului. Înălțimea, greutatea și apetitul trebuie înregistrate la Interval de cel puțin 6 luni.

Într-un studiu controlat efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, modificările medii (SD) ale greutateii corporale după șapte săptămâni au fost de 2,35 (2,084) kg în grupul cu administrare de dimesilat de lisdexamfetamină, +0,87 (1,102) kg în grupul cu administrare de placebo și 1,36 (1,552) kg în grupul cu administrare de clorhidrat de metilfenidat.

Convulsii

Există unele dovezi clinice că medicamentele cu efect stimulant pot scădea pragul convulsivant la pacienții cu antecedente de convulsii, la pacienții cu anomalii EEG anterioare în absența convulsiilor și foarte rar, la pacienții fără antecedente de convulsii și fără semne EEG anterioare de convulsii. În prezența unui nou debut sau a agravării convulsiilor, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Tulburări de vedere

Au fost raportate dificultăți de acomodare și vedere încețoșată în cazul tratamentului cu medicamente cu efect stimulant.

Prescriere și eliberare

Cea mai mică cantitate posibilă de dimesilat de lisdexamfetamină trebuie prescrisă sau eliberată pentru a minimiza riscul unui posibil supradozaj de către pacient.

Administrare concomitentă cu alte medicamente simpatomimetice

Lisdexamfetamină Stada trebuie administrat cu prudență la pacienții care utilizează alte medicamente simpatomimetice (vezi pct. 4.5).

Utilizare la adulți

Dacă întreruperea terapiei nu a dus la ameliorare când un adolescent a împlinit vârsta de 18 ani, poate fi necesară continuarea tratamentului până la vârsta adultă. Necesitatea continuării tratamentului la acești adulți trebuie revizuită în mod regulat și întreprinsă anual.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

[Pentru 40 mg]

Lisdexamfetamină Stada capsule 40 mg conține roșu Allura (E129) care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibarea enzimatică *in vitro*

Experimentele *in vitro* cu microzomi umani indică o inhibare minoră a CYP2D6 de către amfetamină și o inhibare minoră a CYP1A2, 2D6 și 3A4 de către unul sau mai mulți metaboliti. Deși semnificația clinică a acestei interacțiuni este probabil să fie minimă, trebuie luată în considerare atunci când sunt administrate concomitent medicamente metabolizate prin aceste căi.

Substanțe ale căror concentrații sanguine pot fi influențate de Lisdexamfetamină Stada

Guanfacină cu eliberare prelungită: într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, administrarea de guanfacină cu eliberare prelungită concomitent cu dimesilat de lisdexamfetamină a indus o creștere cu 19% a concentrațiilor plasmatice maxime de guanfacină, în timp ce expunerea (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; ASC) a fost crescută cu 7%. Aceste mici modificări nu sunt de așteptat să fie semnificative clinic. În acest studiu, nu a fost observat niciun efect asupra expunerii la dexamfetamină după administrarea concomitentă de guanfacină cu eliberare prelungită și dimesilat de lisdexamfetamină.

Venlafaxină cu eliberare prelungită: într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, administrarea a 225 mg de venlafaxină cu eliberare prelungită, un substrat CYP2D6, concomitent cu 70 mg dimesilat de lisdexamfetamină a indus o scădere cu 9% a C_{max} și scăderea cu 17% a ASC pentru metabolitul activ principal o-desmetilvenlafaxină și o creștere cu 10% a C_{max} și o creștere cu 13% a ASC pentru venlafaxină. Dexamfetamina poate fi un inhibitor slab al CYP2D6. Lisdexamfetamina nu are niciun efect asupra ASC și C_{max} ale compusului de venlafaxină și o-desmetilvenlafaxină. Aceste mici modificări nu sunt de așteptat să fie semnificative clinic. În acest studiu, nu a fost observat niciun efect asupra expunerii la dexamfetamină după administrarea concomitentă de venlafaxină cu eliberare prelungită și dimesilat de lisdexamfetamină.

Substanțe și condiții care modifică pH-ul urinar și influențează excreția urinară și timpul de înjumătățire al amfetaminei

Acidul ascorbic și alte substanțe și condiții/afecțiuni (diuretice tiazidice, diete bogate în proteine animale, diabet, acidoză respiratorie) care acidifică urina cresc excreția urinară și scad timpul de înjumătățire al amfetaminei. Bicarbonatul de sodiu și alte substanțe și condiții/afecțiuni (diete bogate în fructe și legume, infecții ale tractului urinar și vărsături) care alcalinizează urina scad excreția urinară și prelungesc timpul de înjumătățire al amfetaminei.

Inhibitori de monoaminoxidază

Amfetamina nu trebuie administrată în timpul sau în decurs de 14 zile după administrarea inhibitorilor de monoaminoxidază (MAO), deoarece poate crește eliberarea de noradrenalină și alte monoamine. Acest lucru poate provoca cefalee severă și alte semne de criză hipertensivă. Pot apărea o varietate de efecte neurologice toxice și hiperpirexie malignă, uneori cu rezultate letale (vezi pct. 4.3).

Medicamente serotoninergice

Sindromul serotoninergic a apărut rar în asociere cu utilizarea amfetaminelor, cum ar fi dimesilatul de lisdexamfetamină, atunci când este administrat concomitent cu medicamente serotoninergice, inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN). De asemenea, a fost raportat în asociere cu supradozajul cu amfetamine, inclusiv dimesilatul de lisdexamfetamină (vezi pct. 4.9).

Substanțe ale căror efecte pot fi reduse de amfetamine

Antihipertensive: amfetaminele pot scădea eficacitatea guanetidinei sau a altor medicamente antihipertensive.

Substanțe ale căror efecte pot fi potențate de amfetamine

Amfetaminele potențează efectul analgezic al analgezicelor narcotice.

Substanțe care pot reduce efectele amfetaminelor

Clorpromazină: clorpromazina blochează receptorii de dopamină și noradrenalină, inhibând astfel efectele stimulative centrale ale amfetaminelor.

Haloperidol: haloperidolul blochează receptorii de dopamină, inhibând astfel efectele stimulative centrale ale amfetaminelor.

Carbonat de litiu: efectele anorectice și stimulative ale amfetaminelor pot fi inhibitate de carbonatul de litiu.

Utilizarea cu alcool

Există date limitate despre posibila interacțiune cu alcoolul.

Interacțiuni medicament/test de laborator

Amfetaminele pot determina o creștere semnificativă a nivelurilor plasmatiche de corticosteroizi. Această creștere este cea mai mare seara. Amfetamina poate interfera cu determinările urinare de steroizi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dexamfetamina, metabolitul activ al lisdexamfetaminei, traversează placenta. Datele dintr-un studiu de cohortă cu aproximativ 5570 de sarcini expuse la amfetamină în primul trimestru nu sugerează un risc crescut de malformație congenitală. Datele dintr-un alt studiu de cohortă cu aproximativ 3100 de sarcini expuse la amfetamină în primele 20 de săptămâni de sarcină sugerează un risc crescut de preeclampsie și naștere prematură. Nou-născuții expuși la amfetamină în timpul sarcinii pot prezenta simptome de sevraj.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale, dimesilatul de lisdexamfetamină nu a avut niciun efect asupra dezvoltării embriofetale sau supraviețuirii atunci când a fost administrat oral la femele de șobolan și iepure gestante (vezi pct. 5.3). Administrarea de dimesilat de lisdexamfetamină la șobolanii tineri a fost asociată cu reduceri ale parametrilor de creștere, la expuneri relevante clinic.

Medicul trebuie să discute despre tratamentul cu lisdexamfetamină dimesilat cu pacientele care au deja menstruație. Acest medicament trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Amfetaminele sunt excretate în laptele uman. Lisdexamfetamină Stada nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectele dimesilatului de lisdexamfetamină asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii nu au fost investigate în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la animale. Amfetamina nu a demonstrat efecte nocive asupra fertilității într-un studiu efectuat la șobolan (vezi pct. 5.3). Efectul lisdexamfetaminei asupra fertilității la om nu a fost investigat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lisdexamfetamină Stada poate provoca amețeli, somnolență și tulburări de vedere, inclusiv dificultăți de acomodare și vedere încețoșată. Acestea pot avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la aceste posibile efecte și avertizați că, dacă sunt afectați, trebuie să evite activitățile potențial periculoase, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate la tratamentul cu lisdexamfetamină reflectă în principal reacțiile adverse asociate în mod obișnuit cu utilizarea medicamentelor cu efect stimulant. Reacțiile adverse foarte frecvente includ scădere a apetitului alimentar, insomnie, xerostomie, cefalee, dureri la nivelul abdomenului superior și scădere a greutateii.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă toate reacțiile adverse pe baza studiilor clinice și a raportărilor spontane.

Frecvențele au fost definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Un asterisc (*) indică faptul că sub tabel sunt furnizate informații suplimentare despre reacția adversă respectivă.

Tabel 1: Reacții adverse bazate pe studii clinice și raportări spontane

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Copii (între 6 și 12 ani)	Adolescenți (între 13 și 17 ani)	Adulți
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări psihice	*Insomnie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Agitație	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Anxietate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Logoree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Scădere a libidoului	Nu este cazul	Nu este raportat	Frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Ticuri	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Labilitate afectivă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Disforie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Euforie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Copii (între 6 și 12 ani)	Adolescenți (între 13 și 17 ani)	Adulți
	Bruxism	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dermatilomanie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Episoade psihotice	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Manie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Halucinații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Agresivitate	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Neliniște	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Somnolență	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Convulsii	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Diskinezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vizuale	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Midriază	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Palpitații	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Prelungire a intervalului QTc	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Cardiomiopatie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Fenomen Raynaud	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dureri în partea superioară a abdomenului	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Copii (între 6 și 12 ani)	Adolescenți (între 13 și 17 ani)	Adulți
	Greutăți	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	*Hepatitis eozinofilică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Eczemă	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	*Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	*Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului	Disfuncție erectilă	Nu se aplică	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri toracice	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Iritabilitate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Stare de nervozitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Pirexie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a tensiunii arteriale	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	*Scădere în greutate	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insomnie

Include insomnia, insomnia inițială, insomnia medie și insomnia terminală.

Scădere în greutate

Într-un studiu controlat cu durata de 4 săptămâni efectuat cu lisdexamfetamină dimesilat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, pierderea medie în greutate de la momentul inițial până la atingerea obiectivului a fost de 0,4, 0,9 și 1,1 kg, pentru pacienții cărora li s-au administrat doze de lisdexamfetamină dimesilat de 30 mg, 50 mg și 70 mg, comparativ cu o creștere în greutate de 0,5 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dozele mai mari au fost asociate cu o pierdere mai mare în greutate în decurs de 4 săptămâni de tratament. Urmărirea atentă a greutății la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină timp de 12 luni sugerează că tratamentul continuu (adică, tratamentul timp de 7 zile pe săptămână, pe tot parcursul anului) încetinește rata de creștere evaluată în funcție de greutatea corporală, așa cum este demonstrat și de modificarea medie normalizată în funcție de vârstă – sex pe parcursul unui an situată la percentila -13,4, comparativ cu valoarea inițială. Percentilele medii la momentul inițial (n=271) și 12 luni (n=146) au fost 60,9 și, respectiv, 47,2.

Într-un studiu controlat cu durata de 4 săptămâni efectuat cu lisdexamfetamină dimesilat la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, pierderea medie în greutate de la momentul inițial până la atingerea

obiectivului a fost de 1,2, 1,9 și 2,3 kg pentru pacienții tratați cu doze de lisdexamfetamină dimesilat 30 mg, 50 mg și, respectiv, 70 mg, comparativ cu o creștere în greutate de 0,9 kg la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Urmărirea atentă a greutateii la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani tratați cu lisdexamfetamină dimesilat timp de 12 luni sugerează că tratamentul continuu (adică, tratament timp de 7 zile pe săptămână, pe tot parcursul anului) încetinește rata de creștere evaluată în funcție de greutatea corporală, așa cum este demonstrat și de modificarea medie normalizată în funcție de vârstă – sex pe parcursul unui an situată la percentila - 6,5, comparativ cu valoarea inițială. Percentilele medii la momentul inițial (n=265) și 12 luni (n=156) au fost 66,0 și, respectiv, 61,5.

La copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) tratați cu lisdexamfetamină dimesilat timp de doi ani, monitorizarea atentă a greutateii a sugerat că administrarea constantă a terapiei (adică, tratament timp de 7 zile pe săptămână, pe parcursul celor doi ani) a dus la o încetinire a creșterii, evaluată în funcție de greutatea corporală. La copii și adolescenți, percentilele medii de greutate și abaterile standard (SD) la momentul inițial (n=314) și 24 de luni (săptămâna 104, n=189), au fost 65,4 (SD 27,11) și, respectiv, 48,2 (SD 29,94). Modificarea medie normalizată în funcție de vârstă și sex, pe parcursul a 2 ani, față de valoarea inițială, a fost la percentila de - 16,9 (SD 17,33).

Într-un studiu clinic controlat efectuat cu dimesilat de lisdexamfetamină la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 5 ani tratați cu doze de dimesilat de lisdexamfetamină de 5-30 mg, nu au existat modificări semnificative clinic ale greutateii, față de valoarea inițială, după 6 săptămâni de urmărire. Urmărirea atentă a greutateii la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 și 5 ani tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină timp de 12 luni într-un studiu deschis de extensie sugerează că tratamentul continuu (adică, tratament timp de 7 zile pe săptămână, pe tot parcursul anului) încetinește rata de creștere măsurată în funcție de greutatea corporală, așa cum este demonstrat de o modificare medie normalizată în funcție de vârstă și sex pe parcursul unui an, față de valoarea inițială, situată la percentila de -17,92 (SD=13,767). Percentilele medii la momentul inițial (n=113) și 12 luni (n=69) au fost 66,51 (SD=25,173) și, respectiv, 47,45 (SD=26,144).

Hepatită eozinofilică

În studiile clinice nu au fost raportate cazuri.

Angioedem

În studiile clinice nu au fost raportate cazuri.

Sindromul Stevens-Johnson

În studiile clinice nu au fost raportate cazuri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, e-mail: adr@anm.ro, website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Eliberarea prelungită a dexamfetaminei după administrarea de dimesilat de lisdexamfetamină trebuie luată în considerare atunci când se tratează pacienții cu supradozaj.

Manifestările supradozajului acut cu amfetamine includ neliniște, tremor, hiperreflexie, respirație rapidă, confuzie, agresivitate, halucinații, stări de panică, hiperpirexie și rabdomioliză. De obicei, oboseala și deprimarea urmează stimulării sistemului nervos central. Efectele cardiovasculare includ

aritmii, hipertensiune sau hipotensiune arterială și colaps circulator. Simptomele gastrointestinale includ greață, vărsături, diaree și crampe abdominale. Intoxicația letală este de obicei precedată de convulsii și comă.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu amfetamină. Abordarea terapeutică a intoxicației acute cu amfetamină este în mare parte simptomatică și poate include administrarea de cărbune activat, administrarea unui purgativ și sedare.

Lisdexamfetamina și dexamfetamina nu sunt dializabile.

În caz de supradozaj cu amfetamină, se va lua legătura cu un centru toxicologic pentru îndrumare sau se instituie tratament conform indicațiilor clinice. Durata prelungită de acțiune a amfetaminei trebuie luată în considerare atunci când se tratează pacienții cu supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihostimulante, agenți utilizați pentru ADHD și nootropice; simpatomimetice cu acțiune centrală, codul ATC: N06BA12

Mecanism de acțiune

Dimesilatul de lisdexamfetamină este un promedicament inactiv din punct de vedere farmacologic. După administrarea orală, lisdexamfetamina este absorbită rapid din tractul gastrointestinal și hidrolizată în principal de celulele roșii din sânge la dexamfetamină, care este responsabilă pentru activitatea medicamentului.

Amfetaminele sunt amine simpatomimetice non-catecolamine, cu activitate de stimulare a SNC. Modul de acțiune terapeutică al amfetaminei în ADHD nu este pe deplin stabilit, totuși se crede că este determinat de capacitatea acesteia de a bloca recaptarea noradrenalinei și dopaminei la nivelul presinapsei neuronale și de a crește eliberarea acestor monoamine în spațiul extraneuronal. Promedicamentul, lisdexamfetamina, nu se leagă de situsurile responsabile pentru recaptarea noradrenalinei și dopaminei *in vitro*.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele dimesilatului de lisdexamfetamină în tratamentul ADHD au fost demonstrate în trei studii controlate la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, trei studii controlate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, trei studii controlate la copii și adolescenți (6 până la 17 ani), și patru studii controlate la adulți care au îndeplinit criteriile DSM IV TR pentru ADHD.

În studiile clinice efectuate la copii, adolescenți și adulți, efectele dimesilatului de lisdexamfetamină au continuat la 13 ore după administrare la copii și la 14 ore la adulți când medicamentul a fost luat o dată pe zi, dimineața.

Copii și adolescenți

Trei sute treizeci și șase de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani au fost evaluați în studiul european pivot de fază 3 SPD489 325. În acest studiu randomizat, dublu-orb, cu doză optimizată, controlat cu placebo și cu doză activă, cu durata de șapte săptămâni, dimesilatul de lisdexamfetamină a arătat o eficacitate semnificativ mai mare comparativ cu placebo.

Scala de evaluare ADHD este o măsură a simptomelor de bază ale ADHD. Reducerea medie ajustată cu placebo față de valoarea inițială la pacienții tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină la Scorul total

ADHD RS IV a fost de 18,6 ($p < 0,001$). La fiecare vizită în timpul tratamentului și la momentul atingerii obiectivului, procentele subiecților care au îndeplinit criteriile de răspuns predefinite (o reducere $\geq 30\%$ față de valoarea inițială a scorului total ADHD RS IV și o valoare CGI I de 1 sau 2) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) pentru dimesilatul de lisdexamfetamină, în comparație cu placebo. Obiectivul acestui studiu este definit în Tabelul 2. Rezultatele au fost, de asemenea, semnificativ mai mari pentru dimesilatul de lisdexamfetamină, în comparație cu placebo, atunci când au fost evaluate componentele individuale ale criteriilor de răspuns. În plus, scorurile medii pentru simptomele ADHD după întreruperea tratamentului nu au depășit scorurile de bază înainte de tratament, indicând că nu a existat un efect de rebound.

Pe lângă reducerea simptomelor, studiile clinice au demonstrat că dimesilatul de lisdexamfetamină îmbunătățește semnificativ rezultatele funcționale. Mai exact, în Studiul SPD489 325, 75,0% dintre subiecții tratați cu lisdexamfetamină au prezentat o îmbunătățire (definită ca „foarte mult îmbunătățită” sau „mult îmbunătățită”) pe scala de evaluare Clinical Global Impression-Improvement (CGI I), comparativ cu 14,2% în cazul administrării de placebo ($p < 0,001$).

Dimesilatul de lisdexamfetamină a arătat o îmbunătățire semnificativă a performanței academice a copiilor, măsurată de instrumentul pentru calitatea vieții legate de sănătate, Formularul de raportare a părinților din domeniul de realizare a profilului de sănătate și boală a copilului - Ediția copilului (CHIP CE:PRF). Dimesilatul de lisdexamfetamină a demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de valoarea inițială, comparativ cu placebo (dimesilat de lisdexamfetamină: 9,4 față de placebo 1,1) cu o diferență medie între cele două grupuri de tratament de 10,5 ($p < 0,001$).

Tabelul 2: Rezultate pentru studiul SPD489 325 la momentul atingerii obiectivului¹ (set complet de analiză)

	Dimesilat de lisdexamfetamină	Placebo	Clorhidrat de metilfenidat
Modificarea scorului total ADHD-RS-IV			
Media celor mai mici pătrate	-24.3	-5.7	-18.7
Dimensiunea efectului (față de placebo)	1.804	N/A	1.263
Valoarea p (comparativ cu placebo)	<0.001	N/A	<0.001
Pacienți cu răspuns ADHD-RS-IV			
Pacienți care prezintă un răspuns ²	83.7% (87/104)	22.6% (24/106)	68.2% (73/107)
Diferență de răspuns față de placebo	61.0	N/A	45.6
Valoarea p (comparativ cu placebo)	<0.001	N/A	<0.001
Pacienți cu răspuns CGI-I			
Patients care au prezentat îmbunătățire	75.0% (78/104)	14.2% (15/106)	58.9 % (63/107)
Diferență din punct de vedere al îmbunătățiri față de placebo	60.8	N/A	44.7
Valoarea p (comparativ cu placebo)	<0.001	N/A	<0.001
Schimbare în domeniul de realizare CHIP-CE: PRF			
Media celor mai mici pătrate	9.4	-1.1	6.4
Dimensiunea efectului (față de placebo)	1.280	N/A	0.912
Valoarea p (comparativ cu placebo)	<0.001	N/A	<0.001

1 momentul atingerii obiectivului= ultima vizită în timpul tratamentului după momentul inițial din perioada de optimizare a dozei sau de menținere a dozei (vizite 1-7) cu o valoare validă

2 Răspunsul este definit ca o reducere procentuală față de valoarea inițială a scorului total ADHD-RS-IV de $\geq 30\%$

3 Îmbunătățire („foarte mult îmbunătățit” sau „mult îmbunătățit”)

Rezultate similare pentru ADHD RS și CGI I au fost demonstrate în două studii controlate cu placebo, unul la copii (n=297) și celălalt la adolescenți (n=314), ambele efectuate în Statele Unite.

Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat activ, de optimizare a dozei a fost efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (n=267) care au îndeplinit criteriile DSM IV pentru ADHD. În acest studiu cu durata de nouă săptămâni, pacienții au fost randomizați (1:1) la o doză de dimesilat de lisdexamfetamină (30, 50 sau 70 mg/zi) administrată zilnic dimineață sau la atomoxetină (doze stabilite după cum este adecvat pentru greutatea subiectului, de până la 100 mg). Pe parcursul unei perioade de optimizare a dozei de 4 săptămâni, doza administrată pacienților a fost titrată până când s-a atins o doză optimă, bazată pe evenimentele adverse apărute în urma tratamentului și pe raționamentul clinic. Pacienții tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină au avut un timp mai scurt până la primul răspuns, în comparație cu pacienții tratați cu atomoxetină (mediana 13,0 comparativ cu 21,0 zile, respectiv; p=0,003), unde răspunsul a fost definit ca având un scor CGI I de 1 (foarte mult îmbunătățit) sau 2 (mult îmbunătățit) la oricare dintre vizitele de tratament dublu-orb. În toate vizitele de tratament dublu-orb, proporția respondenților din grupul de tratament cu lisdexamfetamină dimesilat a fost constant mai mare decât proporția respondenților din grupul de tratament cu atomoxetină. Diferența a variat de la 16-24 de puncte procentuale. La momentul final al studiului, modificările mediei celor mai mici pătrate față de valoarea inițială pentru Scorul total ADHD RS IV pentru dimesilat de lisdexamfetamină și atomoxetină au fost 26,1 și, respectiv, 19,7, cu o diferență între grupuri de 6,4.

Două studii dublu-orb, cu grupuri paralele, controlate activ (OROS MPH [metilfenidat]) au fost efectuate la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani cu ADHD. Ambele studii au inclus și un braț de referință cu administrare de placebo. Studiul de optimizare a dozei cu durata de 8 săptămâni (SPD489 405) a avut o perioadă de optimizare a dozei de 5 săptămâni și o perioadă de menținere a dozei de 3 săptămâni. În timpul perioadei de optimizare a dozei, doza administrată subiecților a fost ajustată o dată pe săptămână, pe baza evenimentelor adverse apărute la tratament (TEAE) și a răspunsului clinic, la o doză optimă de 30, 50 sau 70 mg/zi (pentru subiecții SPD489) sau de 18, 36, 54, sau 72 mg/zi (pentru subiecții OROS MPH), care a fost menținută pe parcursul unei perioade de 3 săptămâni de menținere a dozei. Dozele medii la momentul final au fost de 57,9 mg și, respectiv, 55,8 mg pentru SPD489 și, respectiv, OROS MPH. În acest studiu, nici SPD489, nici OROS MPH nu s-au dovedit a fi statistic superioare celuilalt medicament în săptămâna 8. Studiul cu administrare de doză fixă cu durata de 6 săptămâni (SPD489 406) a avut o perioadă de titrare forțată a dozei de 4 săptămâni și o perioadă de menținere a dozei de 2 săptămâni. La cele mai mari doze pentru SPD489 (70 mg) și OROS MPH (72 mg), tratamentul în grupul SPD489 s-a dovedit a fi superior față de grupul OROS MPH, măsurat atât prin analiza primară a eficacității (modificare față de valoarea inițială în săptămâna 6 a scorului total ADHD RS) și analiza cheie a eficacității secundare (modificare față de valoarea inițială la ultima vizită de studiu pe CGI I) (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Schimbarea față de valoarea inițială a scorului total al ADHD RS IV și obiectivul final pe CGI-I (Setul complet de analiză)

SPD489-405	Criteriu principal de evaluare la Săptămâna 8 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Scorul total bazal	N Medie (SE)	89 38.2 (0.73)	179 36.6 (0.48)	184 37.8 (0.45)
	Modificare față de valoarea inițială în Săptămâna 8	N LS Medie (SE) ^[a]	67 -13.4 (1.19)	139 -25.6 (0.82)	152 -23.5 (0.80)
	Lisdexamfetamină față de comparator OROS-MPH	LS Medie (SE) ^[a] (Î 95%) ^[a] Dimensiunea efectului ^[b] Valoare p	NA	-2.1 (1.15) -4.3, 0.2 0.2 0.0717	NA
	Diferența substanță activă comparativ cu placebo	LS Medie (SE) ^[a] (Î 95%) ^[a]	NA	-12.2 (1.45) -15.1, -9.4	-10.1 (1.43) -13.0, -7.3

		Dimensiunea efectului ^[b] Valoare p	1.16 <0.0001	0.97 <0.0001
Criterii secundare de evaluare CGI-I				
Subiecți analizați (n)		89	178	184
Îmbunătățire (%) ^[c]		31 (34.8)	148 (83.1)	149 (81.0)
Fără îmbunătățire (%) ^[d]		58 (65.2)	30 (16.9)	35 (19.0)
Lisdexamfetamină față de comparator OROS-MPH ^[e] Tratament cu substanță activă comparativ cu placebo ^[e]		NA NA	0.6165 <0.0001	NA <0.0001
SPD489-406	Criteriu principal de evaluare la Săptămâna 6 ADHD-RS-IV		Placebo	SPD489
Scorul total bazal		N Medie (SE)	106 36.1 (0.58)	210 37.3 (0.44)
Modificare față de valoarea inițială în Săptămâna 6		N LS Medie (SE) ^[a]	93 -17.0 (1.03)	175 -25.4 (0.74)
Lisdexamfetamină față de comparator OROS-MPH		LS Medie (SE) ^[a] (Î 95%) ^[a] Dimensiunea efectului ^[b] Valoare p	NA -3.4 (1.04) -5.4, -1.3 0.33 0.0013	181 -22.1 (0.73) NA
Diferența substanță activă comparativ cu placebo		LS Medie (SE) ^[a] (Î 95%) ^[a] Dimensiunea efectului ^[b] Valoare p	NA -8.5 (1.27) -11.0, -6.0 0.82 <0.0001	216 37.0 (0.44) 181 -22.1 (0.73) NA -5.1 (1.27) -7.6, -2.6 0.50 <0.0001
Criterii secundare de evaluare CGI-I				
Subiecți analizați (n)		106	210	216
Îmbunătățire (%) ^[c]		53 (50.0)	171 (81.4)	154 (71.3)
Fără îmbunătățire (%) ^[d]		53 (50.0)	39 (18.6)	62 (28.7)
Lisdexamfetamină față de comparator OROS-MPH ^[e] Tratament cu substanță activă comparativ cu ^[e]		NA NA	0.0188 <0.0001	NA 0.0002

[a] Dintr-un model cu efecte mixte pentru măsuri repetate (MMRM) care include grupul de tratament, vizita nominală, interacțiunea grupului de tratament cu vizita ca factori, scorul total ADHD RS IV de bază ca covariabilă și o ajustare pentru interacțiunea dintre scorul inițial ADHD RS IV total cu vizita. Modelul se bazează pe o metodă de estimare REML și utilizează un tip de covarianță nestructurat.

[b] Mărimea efectului este diferența în medie LS împărțită la abaterea standard estimată de la matricea de covarianță nestructurată.

[c] Categoria „Îmbunătățit” include răspunsurile „Foarte mult îmbunătățit” și „Mult îmbunătățit”.

[d] Categoria „Nu s-a îmbunătățit” include răspunsuri de tipul „Minim îmbunătățit”, „Fără modificare”, „Înrăutățire minimă”, „Mai rău” și „Mult mai rău”.

[e] Dintr-un test CMH stratificat prin CGI S.

Notă: N=numărul de subiecți din fiecare grup de tratament, n=numărul de subiecți analizați.

Un studiu deschis de siguranță de 2 ani, efectuat la copii și adolescenți (cu vârste între 6 și 17 ani) cu ADHD, a înrolat 314 pacienți. Dintre aceștia, 191 de pacienți au finalizat studiul.

În plus, menținerea efectului a fost demonstrată într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat de sevraj, efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (n=157) care au îndeplinit diagnosticul de ADHD (criteriile DSM IV). Pacienții au fost tratați cu dozele optime de dimesilat de lisdexamfetamină în faza deschisă a studiului, pentru o perioadă lungă (cel puțin 26 de săptămâni), înainte de intrarea în perioada de retragere randomizată de 6 săptămâni. Pacienții eligibili au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu doza optimizată de dimesilat de lisdexamfetamină sau pentru a trece la administrarea de placebo. Pacienții au fost observați pentru recădere (eșecul tratamentului) în timpul fazei dublu-orb de 6 săptămâni. Eșecul tratamentului a fost definit ca o creștere $\geq 50\%$ (înrăutățire) a scorului total ADHD RS și o creștere ≥ 2 puncte a scorului CGI S în

comparație cu scorurile la intrarea în faza de retragere randomizată dublu-orb. Eșecul tratamentului a fost semnificativ mai mic ($p < 0,001$) pentru subiecții tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină (15,8%), comparativ cu placebo (67,5%). Pentru majoritatea subiecților (70,3%) care au prezentat eșec al tratamentului, indiferent de tratament, simptomele ADHD s-au agravat la momentul sau înainte de vizita din săptămâna 2 după randomizare.

Un studiu de siguranță și eficacitate cu doză fixă a fost efectuat la copii preșcolari cu vârsta cuprinsă între 4 și 5 ani cu ADHD. Subiecții au fost randomizați într-un raport de 5:5:5:5:6 la dimesilat de lisdexamfetamină (doza de 5, 10, 20, 30 mg) sau placebo (vezi și pct. 5.2). Durata perioadei de evaluare dublu-orb a fost de 6 săptămâni. În acest studiu, cele mai frecvent raportate TEAE pentru subiecții tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină au fost scăderea apetitului (13,7% dintre subiecți), iritabilitate (9,6% dintre subiecți) și labilitate emoțională și tuse (4,8% subiecți fiecare). Într-un studiu deschis de 52 de săptămâni, cel mai frecvent TEAE a fost scăderea apetitului (15,9%) (vezi pct. 4.8).

Populația adultă

Eficacitatea dimesilatului de lisdexamfetamină în tratamentul ADHD a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la 420 de pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani care au îndeplinit criteriile DSMIV pentru ADHD. S-au observat îmbunătățiri semnificative ale simptomelor ADHD, bazate pe evaluările investigatorilor privind ADHD RS cu scorul total al indicațiilor pentru adulți, pentru toate dozele de dimesilat de lisdexamfetamină, comparativ cu placebo. Tratamentul cu dimesilat de lisdexamfetamină a redus semnificativ gradul de afectare funcțională, măsurat prin îmbunătățirea scalei de evaluare CGI I, comparativ cu placebo.

În plus, menținerea efectului a fost demonstrată într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, care a inclus adulți ($n=123$) care au îndeplinit criteriile DSM IV pentru ADHD și care, la intrarea în studiu, fuseseră tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină timp de minim 6 luni. O proporție semnificativ mai mică de pacienți tratați cu dimesilat de lisdexamfetamină a îndeplinit criteriile de recădere (8,9%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (75,0%) în faza de întrerupere randomizată dublu-orb. Recăderea a fost definită ca o creștere $\geq 50\%$ de la randomizare în ADHD RS IV Total Score și o creștere ≥ 2 puncte a scorului CGI S în raport cu scorul CGI S la randomizare.

Studii de testare a potențialului de abuz

Într-un studiu de testare a potențialului de abuz la om, atunci când doze cu utilizare orală echivalente cu 100 mg lisdexamfetamină dimesilat și 40 mg sulfat de dexamfetamina cu eliberare imediată au fost administrate persoanelor cu antecedente de abuz de droguri, doza de lisdexamfetamina dimesilat 100 mg a produs răspunsuri subiective pe o scală de „Efect comparabil cu al drogului” (obiectivul principal) care au fost semnificativ mai mici decât doza de dexamfetamina cu eliberare imediată 40 mg. Cu toate acestea, administrarea orală a 150 mg de dimesilat de lisdexamfetamină a produs creșteri ale răspunsurilor subiective pozitive pe această scală, care au fost comparabile cu răspunsurile subiective pozitive produse de doza de 40 mg de dexamfetamină cu eliberare imediată administrată oral și de doza de 200 mg de dietilpropionă.

Administrarea intravenoasă a 50 mg lisdexamfetamină dimesilat la indivizi cu antecedente de abuz de droguri a produs răspunsuri subiective pozitive pe scale de măsurare pentru „Efect comparabil cu al drogului”, „Euforie”, „Efecte ale amfetaminei” și „Efecte ale benzedrinei”, care au fost mai mari decât placebo, dar mai reduse comparativ cu cele produse de o doză echivalentă (20 mg) de dexamfetamina administrată intravenos.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, dimesilatul de lisdexamfetamină este absorbit rapid din tractul gastrointestinal la adulți și copii sănătoși (6 până la 12 ani) cu ADHD, absorbția fiind considerată a fi mediată de transportorul PEPT1 de mare capacitate.

Alimentele nu afectează ASC și C_{max} observate ale dexamfetaminei la adulții sănătoși după administrarea orală în doză unică de capsule de lisdexamfetamină dimesilat 70 mg, dar prelungeste T_{max} cu aproximativ 1 oră (de la 3,8 ore în stare de repaus alimentar la 4,7 ore după o masă bogată în grăsimi). După un repaus alimentar de 8 ore, ASC pentru dexamfetamină după administrarea orală de dimesilat de lisdexamfetamină sub formă de soluție și capsule intacte au fost echivalente.

Distributie

La 18 copii (6 până la 12 ani) cu ADHD, T_{max} al dexamfetaminei a fost de aproximativ 3,5 ore după administrarea orală în doză unică de dimesilat de lisdexamfetamină în doze de 30 mg, 50 mg sau 70 mg, după o perioadă de repaus alimentar de 8 ore peste noapte. T_{max} al dimesilatului de lisdexamfetamină a fost de aproximativ 1 oră. Farmacocinetica liniară a dexamfetaminei după administrarea orală în doză unică de dimesilat de lisdexamfetamină a fost stabilită în intervalul de doze de 30 mg până la 70 mg la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani.

ASC și C_{max} normalizate în funcție de greutate/doză de dexamfetamină au fost cu 22% și, respectiv, 12% mai mici la femeile adulte decât la bărbați în ziua 7, după o doză de 70 mg/zi de lisdexamfetamină administrată timp de 7 zile. Valorile ASC și C_{max} normalizate în funcție de greutate/doză au fost aceleași la fete și băieți, după utilizarea de doze unice de 30-70 mg.

Nu există acumulare de dexamfetamina la starea de echilibru la adulții sănătoși și nicio acumulare de dimesilat de lisdexamfetamină după administrarea unei doze zilnice timp de 7 zile consecutive.

Metabolizare

Dimesilatul de lisdexamfetamină este transformat în dexamfetamina și lizină, care apare prin metabolizare în sânge în principal datorită activității hidrolitice la nivelul globulelor roșii. Globulele roșii au o capacitate mare de metabolizare a lisdexamfetaminei, deoarece datele *in vitro* au demonstrat că hidroliza substanțială are loc chiar și la valori scăzute ale hematocritului. Lisdexamfetamina nu este metabolizată de enzimele citocromului P450.

Amfetamina este oxidată în poziția 4 a inelului benzenic pentru a forma 4 hidroxi-amfetamina, sau pe lanțul lateral de atomi de carbon α sau β pentru a forma alfa-hidroxi-amfetamina sau respectiv noradrenalina. Noradrenalina și 4 hidroxi-amfetamina sunt ambele active și fiecare este ulterior oxidată pentru a forma 4 hidroxi-noradrenalina. Alfa-hidroxi-amfetamina este dezaminată pentru a forma fenilacetonă, care în cele din urmă formează acid benzoic și glucuronoconjugatul acestuia și acid hipuric conjugat cu glicină. Deși enzimele implicate în metabolizarea amfetaminei nu au fost clar definite, se știe că CYP2D6 este implicat în formarea 4-hidroxi-amfetaminei.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze de 70 mg de dimesilat de lisdexamfetamină radiomarcant la 6 subiecți sănătoși, aproximativ 96% din doza radioactivă administrată oral a fost recuperată în urină și doar 0,3% s-a recuperat în materiile fecale, pe o perioadă de 120 de ore. Din doza radioactivă recuperată în urină, 42% a fost reprezentată de amfetamină, 25% de acidul hipuric și 2% de lisdexamfetamină intactă. Concentrațiile plasmatiche ale lisdexamfetaminei nemodificate sunt scăzute și tranzitorii, devenind în general necuantificabile la 8 ore după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a lisdexamfetaminei a fost de obicei în medie mai mic de o oră în studiile cu dimesilat de lisdexamfetamină efectuate la voluntari. Timpul de înjumătățire plasmatice ale dexamfetaminei este de 11 ore.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica dexamfetaminei, evaluată prin clearance, este similară la copii (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) și adolescenți (cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani), pacienți cu ADHD și voluntari adulți sănătoși, după corectarea în funcție de greutatea corporală.

Expunerea sistemică la dexamfetamină este similară pentru bărbați și femei cărora li se administrează aceeași doză exprimată în mg/kg.

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice oficiale pentru rasă. Nu există dovezi ale vreunui impact al etniei asupra farmacocineticii dimesilatului de lisdexamfetamină.

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la 40 de subiecți (8 subiecți din fiecare dintre cele cinci grupe funcționale renale: funcție renală normală, insuficiență renală ușoară, insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal) clearance-ul dexamfetaminei a fost redus de la 0,7 l/oră/kg la subiecții normali la 0,4 l/oră/kg la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG 15 până la <30 ml/min 1,73 m² sau Cl_{Cr} <30 ml/min).

La starea de echilibru, Expunerea medie la dexamfetamină a fost cu aproximativ 44% mai mare la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 5 ani, comparativ cu copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani tratați cu aceeași doză (30 mg/zi), pe baza unei analize farmacocinetice populaționale.

Într-un studiu efectuat la 47 de subiecți cu vârsta de 55 de ani sau mai mult, clearance-ul dexamfetaminei a fost de aproximativ 0,7 l/oră/kg pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 55 și 74 de ani și de 0,55 l/oră/kg pentru subiecții cu vârsta ≥ 75 de ani. Aceasta este ușor redusă în comparație cu adulții mai tineri (aproximativ 1 l/oră/kg pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile non-clinice privind testarea potențialului de abuz indică faptul că lisdexamfetamina dimesilat poate produce efecte subiective la șobolani și maimuțe, similare cu cele ale stimulamentului SNC dexamfetamină, dar cu debut întârziat și tranzitorii, în timp ce efectele recompensatoare determinate în studiile de autoadministrare sunt mai mici, comparativ cu cele observate pentru metilfenidat sau cocaină.

În studiile de toxicitate cu doze repetate, principalele constatări au fost modificări ale comportamentului, cum ar fi creșterea activității tipice administrării stimulamentelor, cu reduceri asociate ale creșterii greutății corporale, parametrilor de creștere și de consum de alimente, considerate a fi o consecință a unui răspuns farmacologic exagerat.

Dimesilatul de lisdexamfetamină nu a fost genotoxic atunci când a fost testat *in vitro* în testul Ames și testul limfomului la șoarece sau *in vivo* în testul micronucleului măduvei osoase la șoarece. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu dimesilat de lisdexamfetamină. Nu s-au găsit dovezi de carcinogenitate în studiile în care *d*-, *l*-amfetamina (raport enantiomer de 1:1) a fost administrată la șoareci și șobolani în dietă timp de 2 ani la doze de până la 30 mg/kg/zi la șoareci masculi, 19 mg/kg/zi la șoareci femele și 5 mg/kg/zi la șobolani masculi și femele.

Dimesilatul de lisdexamfetamină nu a avut niciun efect asupra dezvoltării embrionice sau supraviețuirii atunci când a fost administrat pe cale orală la femele de șobolan gestante în doze de până la 40 mg/kg/zi și la femele de iepure gestante la doze de până la 120 mg/kg/zi.

S-a demonstrat că administrarea acută de doze mari de amfetamina (*d*- sau *d,l*-) produce efecte neurotoxice de lungă durată la rozătoare, inclusiv leziuni ireversibile ale fibrelor nervoase. Cu toate acestea, în studiile definitive de toxicitate juvenilă cu dimesilat de lisdexamfetamină la șobolani și

câini, nu au fost evidente modificări adverse la nivelul sistemului nervos central. Semnificația acestor descoperiri la om nu este cunoscută.

Amfetamina (raportul enantiomer *d/l* de 3:1) nu a afectat negativ fertilitatea sau dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, la doze de până la 20 mg/kg/zi.

O serie de studii la rozătoare indică faptul că expunerea prenatală sau postnatală timpurie la amfetamina (*d-* sau *d,l-*) la doze similare cu cele utilizate clinic poate duce la modificări neurochimice și comportamentale pe termen lung. Efectele comportamentale raportate includ deficite de învățare și memorie, activitate locomotorie alterată și modificări ale funcției sexuale. Nu au fost efectuate studii similare pentru dimesilatul de lisdexamfetamină. Cu toate acestea, o evaluare a fertilității după încetarea tratamentului cu dimesilat de lisdexamfetamină a fost inclusă într-un studiu de toxicitate la șobolani juvenili, fără a fi observate efecte adverse asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Capsula

Gelatină (E441)

Cerneală de imprimare (Shellac și oxid negru de fer E172)

Coloranți pentru capsulă:

20 mg

Dioxid de titan (E171)

30 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Galben de chinolină (E104)

40 mg

Dioxid de titan (E171)

Albastru Brilliant (E133)

Roșu Allura (E129)

50 mg

Dioxid de titan (E171)

Albastru Brilliant (E133)

60 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Albastru Brilliant (E133)

70 mg

Dioxid de titan (E171)

Albastru Brilliant (E133)

Eritrozină (E127)

Galben de chinolină (E104)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon rotund, cu gât larg din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate), alb, cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii și recipient cu 1 g silicagel ca desicant.

Desicantul nu trebuie înghițit.

Cutii cu 30 sau 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL

Strada Elefterie Nr. 18, Parte A, etaj 1, cod poștal: 050525

Sector 5, București

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14913/2023/01-02

14914/2023/01-02

14915/2023/01-02

14916/2023/01-02

14917/2023/01-02

14918/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023