

LISDEXAMFETAMIN V LÉČBĚ ADHD U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

souborný článek

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87
100 00 Praha 10
e-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

SOUHRN

Slíva J. Lisdexamfetamin v léčbě ADHD u dětí a dospívajících

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je neurobehaviorální porucha, která, i když je obvykle poprvé diagnostikována v dětství, často přetrvává do adolescence a dospělosti. V celosvětovém měřítku dle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) postihuje přibližně 5 až 8% dětí, zejména chlapce. Symptomaticky je tato porucha značně heterogenní, a to ve vztahu k charakteru symptomů i jejich intenzity, tj. stav se může pohybovat od dominující nízké/špatné pozornosti až po převažující hyperaktivitu a impulzivitu nebo kombinaci obojího. I navzdory pokrokům v oblasti neuropsychiatrie přesná etiologie zůstává neobjasněna (faktory genetické, intrauterinní, environmentální aj.).

Léčba je vždy komplexní, přičemž zcela fundamentální roli sehrává psychoterapie a kognitivně-behaviorální léčba v případě potřeby vhodně doplňovaná i o možnosti farmakoterapie. Nepostradatelná je potřeba vhodné edukace směrem ke všem, kteří se podílejí na péči o dítě (tj. nikoliv pouze směrem k rodičům, nýbrž také k širšímu okolí, včetně učitelů).

Zdaleka ne každý nemocný vyžaduje medikamentózní léčbu. Jakkoliv její možnosti nejsou nikterak široké, v obecné rovině se lze rozhodovat mezi léčivými látkami ze skupiny psychostimulancií (methylfenidát či deriváty amfetaminu) a látkami postrádajícími stimulační účinek (atomoxetin).

Inovativní medikamentózní přístup představuje v České republice nově dostupná léčivá látka lisdexamfetamin, o které je v článku pojednáno, a to jak z hlediska

SUMMARY

Slíva J. Lisdexamfetamine in the treatment of ADHD in children and adolescents

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobehavioral disorder that, while usually first diagnosed in childhood, often persists into adolescence and adulthood. Globally, according to the World Health Organization (WHO), it affects approximately 5 to 8% of children, especially boys. Symptomatically, this disorder is highly heterogeneous in relation to the nature of symptoms and their intensity, i.e. the condition can range from dominating low/poor attention to predominant hyperactivity and impulsivity or a combination of both. Despite advances in the field of neuropsychiatry, the exact aetiology remains unclear (genetic, intrauterine, environmental, etc.).

Treatment is always comprehensive, with psychotherapy and cognitive-behavioral treatment playing a fundamental role, suitably supplemented by pharmacotherapy options if necessary. The need for appropriate education towards all those involved in the childcare (i.e. not only towards parents, but also towards the wider environment, including teachers) is indispensable.

Not every patient requires drug treatment. Although its possibilities are not very wide, in general it is possible to choose between active substances from the group of psychostimulants (methylphenidate or amphetamine derivatives) or substances lacking a stimulating effect (atomoxetine).

An innovative drug approach is represented by the newly available active substance lisdexamfetamine, which is discussed in the article, both from a purely pharmacological and clinical point of

ryze farmakologického, tak i klinického. Jde o primárně neúčinnou látku (proléčivo), která je dominantně v erythrocytech transformována na farmakologicky účinný dextroamfetamin. Vedle průkazu své terapeutické účinnosti i bezpečnosti v dané indikaci je pro nemocné příznivý i způsob dávkování spočívající v užití jediné denní dávky, a to bez ohledu na současný příjem stravy.

Klíčová slova: ADHD, d-amfetamin, léčba, lisdexamfetamin.

view. It is primarily an inactive substance (prodrug) that is dominantly transformed in erythrocytes into pharmacologically active dextroamphetamine. In addition to demonstrating its therapeutic efficacy and safety in the given indication, the dosage method consisting of the use of a single daily dose, regardless of the current food intake, is also favourable for patients.

Key words: ADHD, d-amphetamine, lisdexamphetamine, treatment.

ÚVOD

Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je patologický stav projevující se hyperaktivitou, impulsivitou a/ nebo nepozorností, přičemž klinické projevy negativně ovlivňují kognitivní, akademické, behaviorální, emocionální a sociální fungování jedince. Pro management ADHD u dětí a dospívajících byla vypracována řada doporučených postupů a strategií, jejichž povaha se odvíjí mj. od věku nemocného. V obecné rovině platí, že je třeba na ADHD pohlížet jako na chronické onemocnění vyžadující dlouhodobé a pravidelné sledování účinnosti aplikovaných terapeutických intervencí, přičemž je velmi důležitá komunikace směrem ke každému, kdo se podílí na péči a výchově dítěte/dospívajícího.¹⁻³

Léčba ADHD může zahrnovat behaviorální intervence, farmakoterapii, školní intervence nebo psychologické intervence samostatně nebo v jejich vzájemné kombinaci. Péče o děti s ADHD se soustředí na dosažení takových výsledků, které jsou realistické, dosažitelné a měřitelné. Konkrétní cílové výstupy se mohou v průběhu léčby měnit a měly by být vždy stanoveny ve spolupráci s pečovateli, dítětem (úměrně jeho věku) a personálem školy – zlepšení vztahů s pečovateli, učiteli, sourozenci nebo vrstevníky (např. hry bez boje o přestávce); zlepšený akademický výkon (např. dokončuje školní úkoly); lepší dodržování pravidel (např. nevyrušuje při výuce) atp. Další text je zaměřen na farmakoterapii, a sice na léčivou látku lisdexamfetamin, která se nově ve formě tvrzených tobolek dostává k nemocným v České republice v léčivém přípravku Livizux®, a to v silách 20, 30, 40, 50, 60 a 70 mg.⁴ Lisdexamfetamin byl původně vyvinut jako léčba ADHD u dětí ve věku 6–12 let, u kterých byla prokázána účinnost až 13 hodin po podání dávky, avšak své využití našel rovněž v léčbě ADHD u dospělých (pozn.: vzhledem k aktuálně v ČR schválené indikaci pro dětskou populaci nejsou aspekty možného využití této léčivé látky v populaci dospělých v dalším textu diskutovány).

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakodynamické vlastnosti

Lisdexamfetamin je farmakologicky neaktivní a ve vodě rozpustné proléčivo dextroamfetaminu (dexamfetamin, d-amfetamin), nekatecholaminového sympatomimetického aminu se silnou centrální stimulační aktivitou.⁵⁻⁷ Mechanismus, kterým tato látka zlepšuje symptomy ADHD, není plně objasněn.⁹

Lisdexamfetamin obsahuje aminokyselinu L-lysin kovalentně vázanou na d-amfetamin. Přítomnost takto vázané aminokyseliny zabraňuje možnému zneužití drcením a šňupáním obsahu tablety.⁹ Perorálně podaný lisdexamfetamin je absorbován do krevního oběhu, kde je kovalentní vazba hydrolyzována za uvolnění aktivního d-amfetaminu a L-lysinu, přičemž účinky d-amfetaminu jsou analogické amfetaminu. Působí tedy jako stimulant CNS, a sice jako nepřímý agonista dopaminu a noradrenalinu (částečně též serotoninu) tím, že inhibuje jejich zpětné vychytávání na presynaptické membráně, usnadňuje jejich uvolňování do synaptické štěrbiny a inhibuje katabolickou aktivitu monoaminoxidázy (MAO-A i MAO-B).⁹ Popsána byla nicméně řada dalších molekulárních cílů (včetně zánětlivých mediátorů, což naznačuje potenciální imunomodulační či protizánětlivý účinek), které jsou d-amfetaminem ovlivňovány – tab. 1 a obr. 1.¹⁰

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti d-amfetaminu se mezi dětmi a dospívajícími nikterak významně neliší. Předpokládá se, že absorpce lisdexamfetaminu realizovaná dominantně v tenkém střevě zahrnuje vysokokapacitní systém (peptidový transportér 1, PEPT1); rychlost pasáže ani změny pH v gastrointestinálním traktu pravděpodobně rychlost a rozsah absorpce nikterak významně neovlivňují.⁹ Následné hydrolytické štěpení na L-lysin a d-amfetamin probíhá primárně v erythrocytech, do kterých vstupuje opět prostřednictvím PEPT1.¹¹

U dětí ve věku 6–12 let s ADHD byly doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) intaktního

Tab. 1. Cílové struktury modulované d-amfetaminem (upraveno dle Quintero et al., 2022)

Cílová struktura	Způsob ovlivnění
– Receptor TAAR1	↑
– MAO-A	↓
– MAO-B	↓
– Dopaminový transportér (DAT)	↓
– Noradrenalinový transportér (NET)	↓
– Serotoninový transportér (SERT)	↓
– Synaptický vezikulární aminový transportér (VMAT-2)	↓
– Alfa-2a adrenoceptor	↑
– Alfa-2b adrenoceptor	↑
– Alfa-2c adrenoceptor	↑
– D1A dopaminový receptor	↑
– D1B dopaminový receptor	↑
– Interleukin 4	↑
– Interleukin 6	↑
– Interleukin 10	↑
– Tumory nekrotizující faktor alfa	↑

proléčiva a d-amfetaminu 1 a 3,5 hodiny, přičemž d-amfetamin prokázal lineární farmakokinetiku po jednorázovém podání lisdexamfetaminu v dávkovém rozmezí 30 až 70 mg.^{6,9} Rovnovážné plazmatické koncentrace d-amfetaminu bylo dosaženo do pátého dne léčby.⁵

Metabolismus d-amfetaminu zahrnuje hydroxylování, přičemž hlavními farmakologicky účinnými metabolity jsou

norefedrin a 4-OH-amfetamin, které jsou následně oxidovány na 4-OH-norefedrin, respektive deaminovány na fenylaceton a kyselinu benzoovou s následnou konjugací.^{4,6,9}

Hlavní eliminační cestou jsou ledviny (až z 96 % radioaktivně značeného léčiva se objeví v moči v následných 120 hodinách), a to ve formě mateřské molekuly i jejích metabolitů. Biologické poločasy eliminace ($t_{1/2}$) lisdexamfetaminu a d-amfetaminu jsou 0,4 a 10,1 hodiny.⁵

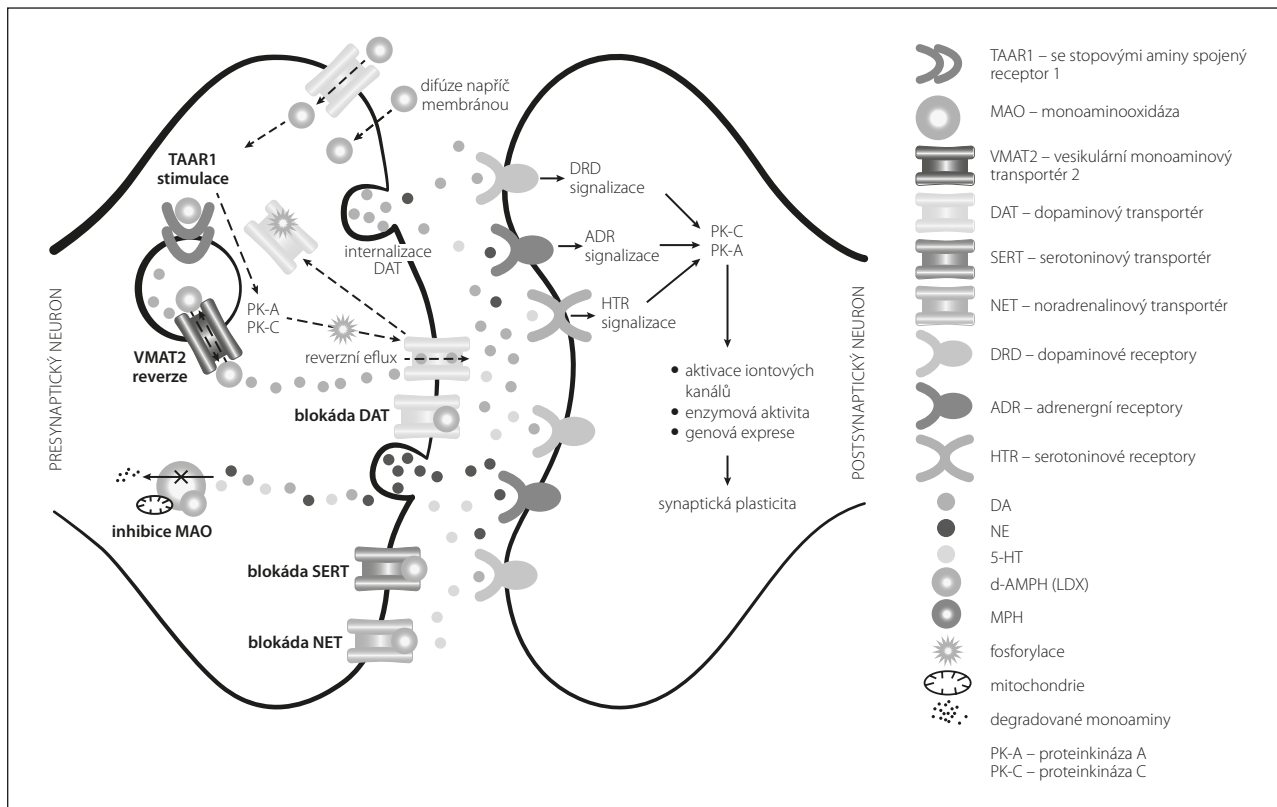
Ve studii u jinak zdravých jedinců s různým stupněm poruchy funkce ledvin byla průměrná clearance d-amfetaminu vyšší u osob s normální funkcí ledvin ve srovnání s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m²). U osob s poruchou funkce jater nebyly relevantní studie prováděny; u seniorů je poněkud zpomalena clearance.^{6,9}

INDIKACE

Lisdexamfetamin je využíván jako součást komplexní léčby ADHD. V České republice je schválen pro populaci dětí starších 6 let a dospívající v případě, že dosavadní terapeutická odpověď na užívání methylfenidát je nedostatečná.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Z podstaty povahy onemocnění je zřejmé, že by jakoukoliv farmakoterapii měl indikovat pouze lékař s odpovídajícími zkušenostmi s jeho léčbou a za průběžného sledování klinické odpovědi a bezpečnosti. Dávkování je nutno



Obr. 1. Schematické znázornění působení lisdexamfetaminu (upraveno dle Quintero et al., 2022)

individualizovat dle terapeutických potřeb pacienta a jeho aktuálně zaznamenané odpovědi. V iniciálních fázích léčby je třeba pečlivá titrace dávků.

Zahajovací dávka je 30 mg (dle uvážení lze zvolit i dávku nižší, tj. 20 mg) užívaná 1× denně ráno, a to bez ohledu na příjem stravy (příjem stravy pouze prodlužuje t_{max} cca o 1 h). Dávku lze dle potřeby zvyšovat po 10 nebo 20 mg v přibližně týdenních intervalech až do případného maxima 70 mg/den. Léčbu je nutno ukončit, pokud se příznaky do 1 měsíce po příslušné úpravě dávkování nezlepší, objeví se paradoxní zhoršení příznaků nebo převáží bezpečnostní aspekty léčby nad jejím možným přínosem.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Krátkodobá léčba

Krátkodobá účinnost lisdexamfetaminu (LDX) u dětí a nebo dospívajících s ADHD byla primárně hodnocena v několika randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivní látkou kontrolovaných, multicentrických studiích trvajících 6–9 týdnů.

V rámci 7týdenní klinické studie (n = 336) fáze 3 byla porovnávána účinnost LDX (30, 50 či 70 mg/den) oproti OROS methylfenidátu (18, 36 či 54 mg/den) a placebo u dětí s ADHD ve věku 6 až 17 let. Rozdíl mezi LDX a placebem v průměrné změně v celkové skóre ADHD-RS-IV od výchozího k cílovému bodu byl -18,6 (p < 0,001); analogicky u OROS methylfenidátu -13,0 (p < 0,001). Ve skupině nemocných léčených LDX byl nejvyšší podíl těch, kteří zaznamenali výrazné zlepšení v parametru CGI-I (Clinical Global Impression Improvement), a sice 78 % vs. 61 % vs. 14 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vyžadujícími pozornost byly snížená chuť k jídlu, bolest hlavy a nespavost.¹²

V témže roce byla publikována i 9týdenní dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie (n = 267; věk 6 až 17 let) autorského kolektivu Dittmann et al., která porovnávala účinnost LDX (30, 50 nebo 70 mg 1× denně) oproti atomoxetinu (t. hm. < 70 kg: 0,5–1,2 mg/kg s denním maximem do 1,4 mg/kg; t. hm. ≥ 70 kg: 40, 80 nebo 100 mg) u dětí s ADHD nedostatečně reagujících na dosavadní léčbu methylfenidátem. Medián doby do první klinické odpovědi byl významně kratší u pacientů užívajících LDX: 12 vs. 21 dnů (p = 0,001). Do 9. týdne reagovalo na léčbu 81,7 % pacientů užívajících LDX ve srovnání s 63,6 % u atomoxetinu (p = 0,001).¹³

Newcorn et al. v 8týdenní studii porovnávali účinnost LDX oproti OROS methylfenidátu v souboru adolescentů (věk 13 až 17 let) s ADHD, kteří byli randomizováni k flexibilnímu režimu LDX (30 až 70 mg/den; n = 186), methylfenidátu (18 až 72 mg/den; n = 185) či placebo (n = 93), a v 6týdenní studii s plným dávkováním, tj. LDX 70 mg/den (n = 219), methylfenidát 72 mg/den (n = 220) a placebo (n = 110). LDX byl statisticky lepší než methylfenidát s vysokou denní dávkou měřeno celkovým skóre ADHD-RS-IV a dichotomizovaným CGI-I skóre, ale nikoliv ve studii s flexibilním dávkováním. Obě formy aktivní léčby byly signifikantně účinnější než placebo

ve snížení symptomů ADHD i zlepšení celkové závažnosti ADHD, a to v obou uvedených režimech dávkování.¹⁴

Příznivá data o účinnosti a bezpečnosti při krátkodobém (8 týdnů) podávání LDX (iniciálně 5 mg s možnou titrací až na 30 mg/den) byla recentně získána i v populaci předškoláků s ADHD ve věku 4 až 5 let (n = 24), přičemž autoři dané multicentrické otevřené studie fáze 2 zmiňují srovnatelnou účinnost i profil nežádoucích účinků s populací školáků či adolescentů.¹⁵

Dlouhodobá léčba

Jako zásadní práci zde lze jistě označit dvouleté sledování účinnosti a bezpečnosti LDX u nemocných (n = 314) s ADHD (30, 50 nebo 70 mg/den) ve věku 6 až 17 let. Při setrvalé účinnosti (graf 1) její autoři poukazují i v zásadě na nikterak významně nezměněný bezpečnostní profil. Nežádoucí příhody byly hlášeny u 89,8 % účastníků, vedly k přerušení u 12,4 % a byly hlášeny jako závažné u 8,9 %. S četností převyšující 5 % účastníků se nejčastěji jednalo o sníženou chuť k jídlu (49,4 %), váhový úbytek (18,2 %), nespavost (13,1 %), počáteční nespavost (8,9 %), podrážděnost (8,6 %), nevolnost (6,7 %), bolest hlavy (5,7 %) a tik (5,1 %).¹⁶ Studie tak doplňuje závěry dřívější 52týdenní studie zahrnující 262 nemocné (dominantně 222 ze studie Coghil et al.¹²). Ty kromě dlouhodobé bezpečnosti navíc poukazují na vliv léčby LDX na výrazné zlepšení kvality života i funkčního postižení.¹⁷

Na výše zmíněnou krátkodobou studii¹⁵ u předškoláků s ADHD navázala otevřená studie (n = 113) fáze 3 s délkou sledování 52 týdnů. I v tomto případě byla prokázána účinnost LDX v dávkovém rozmezí 5 až 30 mg/den za velmi příznivého bezpečnostního profilu, analogicky jako u školáků a dospívajících.¹⁸

BEZPEČNOST A SNÁŠENLIVOST

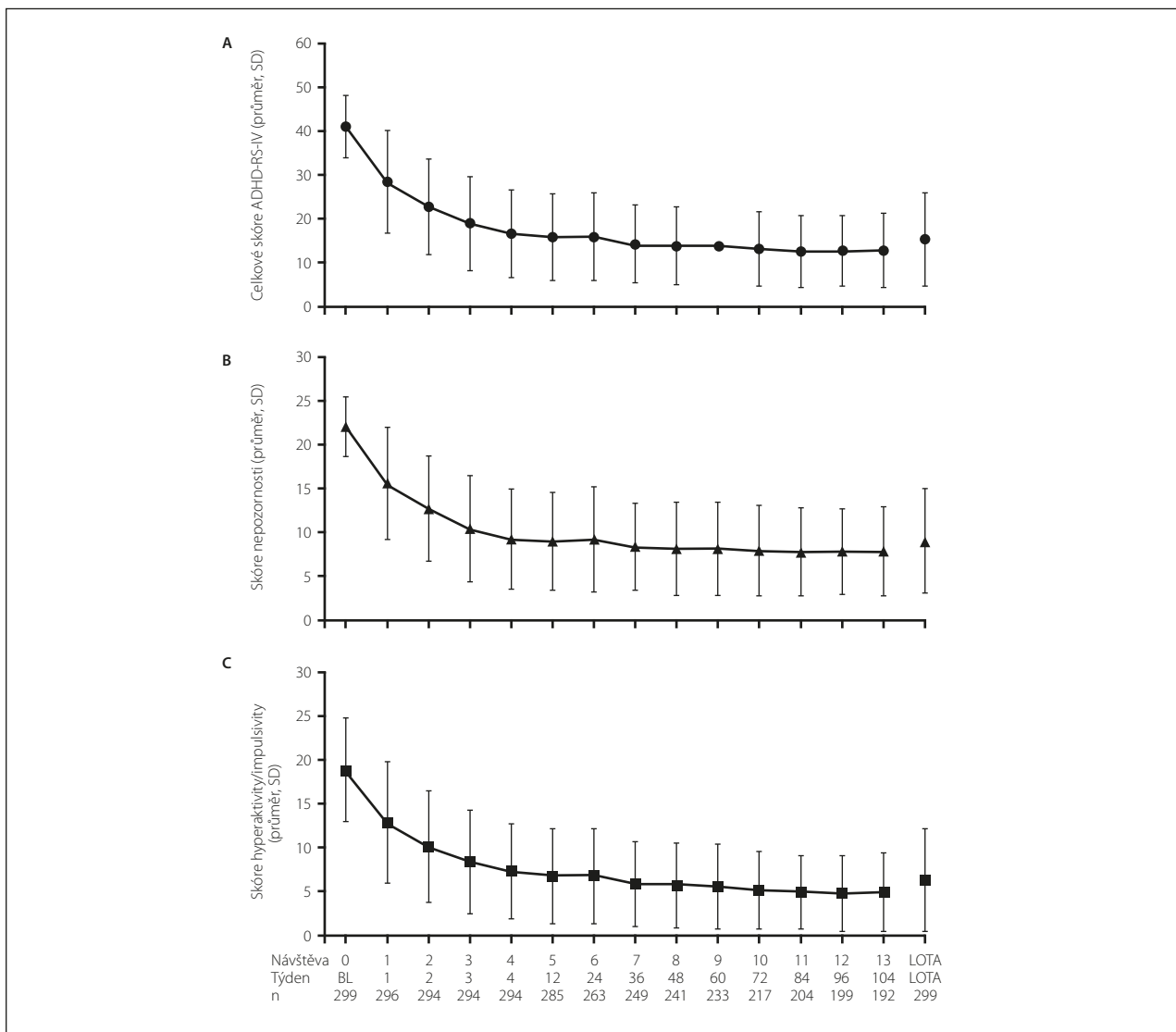
V klinických studiích hodnotících terapeutický přínos lisdexamfetaminu u dětí a dospívajících trpících ADHD byly zaznamenány především nežádoucí účinky typické pro užívání léčiv s psychostimulačním účinkem. Nejčastěji tak byly pozorovány: snížení chuti k jídlu, insomnie, sucho v ústech, bolest hlavy, bolest v horní části břicha a snížení tělesné hmotnosti.^{5–8}

Podstatným zjištěním je, že ani dlouhodobá léčba lisdexamfetaminem nebyla spojena s žádnými klinicky souvisejícími trendy ve vývoji puberty ani nebyla spojena se zhoršením kognitivních funkcí.⁶

LÉKOVÉ INTERAKCE

Farmakokinetické interakce

Amfetamin a jeho analoga navozují mírnou inhibici cytochromu P450 2D6 a některé metabolity kromě inhibice téže isoformy navíc lehce inhibují rovněž isoformy 1A2 a 3A4. Jakkoliv klinická relevance ovlivnění aktivity těchto metabolických cest není jasná, doporučena je zvýšená



Graf 1. Dlouhodobá účinnost lisdexamfetaminu (upraveno dle Coghil et al., 2022)

opatrnost při současném užívání jiných látek, které jsou uvedenými systémy metabolizovány, nebo je indukují či inhibují.⁴

Obecně nicméně platí, že lisdexamfetamin má nízký potenciál pro lékové interakce; jakékoli případné interakce týkající se léku jsou pravděpodobně způsobeny d-amfetaminem a jeho metabolity.^{5,7} V tomto ohledu látky či stavy, které acidifikují (např. kyselina askorbová, thiazidová diuretika, diety s vysokým obsahem živočišných bílkovin, diabetes, respirační acidóza), nebo naopak alkalizují (např. hydrogenuhličitan sodný, dieta s vysokým obsahem ovoce a zeleniny, infekce močových cest a zvracení apod.) moč, potenciálně zkracují, respektive prodlužují setrvání účinného amfetaminu v organismu.^{4,6}

Farmakodynamické interakce

Z důvodu možného rizika rozvoje hypertenzní krize není vhodná kombinace lisdexamfetaminu s inhibitory MAO; lisdexamfetamin tedy má určitý potenciál poněkud snižovat účinnost antihypertenziv. Analogická situace se týká rovněž rizika serotoninového syndromu při komedikaci se

serotonergiky, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či duální inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) aj. Lisdexamfetamin může zesilovat účinky opioidních analgetik.^{4,6}

Účinky lisdexamfetaminu mohou být sníženy komedikací antipsychotik (inhibice centrálně stimulačních účinků) či uhličitanem lithným (inhibice anorektických a centrálně stimulačních účinků).⁴

Interakce s laboratorními testy

Amfetaminy ovlivňují plazmatické hladiny kortikosteroidů, a mohou tedy zkreslovat odpovídající laboratorní nálezy.⁴

KONTRAINDIKACE

Kromě známé precitlivlosti na účinnou nebo kteroukoliv z pomocných látek nesmí být pojednáván léčivý přípravek užíván simultánně nebo během 2 týdnů v návaznosti na užívání inhibitoru monoaminoxidázy. Další kontraindikace zahrnují hyperfunkci štítné žlázy, stavy agitovanosti,

symptomatické kardiovaskulární onemocnění, pokročilou aterosklerózu, středně těžkou až těžkou hypertenzi a glaukom. Z uvedeného výčtu je zřejmé, že mnohé ze stavů nejsou relevantní pro cílovou populaci nemocných, a jsou tedy zmíněny spíše z formálního hlediska.⁴

ZÁVĚR

Lisdexamfetamin je perorálně užívané centrálně stimulačně působící proléčivo metabolizované na aktivně

působící d-amfetamin. Jeho terapeutická účinnost je prokazována v populaci dětí i dospívajících trpících ADHD, a to ve srovnání s placebem i aktivní léčbou. Současně je dobře snášen v režimu krátkodobé i dlouhodobé (až 2 roky) léčby pro léčbu ADHD; původně byl vyvinut s cílem poskytnout delší trvání účinku a snížený potenciál zneužití ve srovnání se stávajícími perorálními stimulanty. Lisdexamfetamin byl obecně dobře snášen, a to jak během krátkodobé (až 9 týdnů), tak i dlouhodobé (až 2 roky) léčby, s profilem nežádoucích účinků obdobným jiným stimulantům.

LITERATURA

1. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019 Oct; 144 (4): e20192528.
2. Medřická H, Kunčíková M, Novák V. ADHD. *Neurol pro praxi* 2007; 8 (4): 219–221.
3. Příhodová I. Porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD). *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107 (4): 408–418.
4. Livizux. SPC (datum revize textu: 1. 4. 2024). Dostupné z: www.sukl.cz.
5. Blick SK, Keating GM. Lisdexamfetamine. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (2): 129–135.
6. Frampton JE. Lisdexamfetamine Dimesylate: A review in paediatric ADHD. *Drugs* 2018 Jul; 78 (10): 1025–1036.
7. Quintero J, Gutiérrez-Casares JR, Álamo C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurol Ther* 2022 Dec; 11 (4): 1489–1517.
8. Najib J. Lisdexamfetamine in the treatment of adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Health Med Ther* 2012 May 8; 3: 51–66.
9. Weber J, Siddiqui MA. Lisdexamfetamine dimesylate: in attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 2009; 23 (5): 419–425.
10. Quintero J, Gutiérrez-Casares JR, Álamo C. Molecular characterisation of the mechanism of action of stimulant drugs lisdexamfetamine and methylphenidate on ADHD neurobiology: A Review. *Neurol Ther* 2022 Dec; 11 (4): 1489–1517.
11. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010 Jun 24; 6: 317–327.
12. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Oct; 23 (10): 1208–1218.
13. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013 Dec; 27 (12): 1081–1092.
14. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2017 Nov; 31 (11): 999–1014.
15. Childress AC, Findling RL, Wu J et al. Lisdexamfetamine dimesylate for preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020 Apr; 30 (3): 128–136.
16. Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A Phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. *CNS Drugs* 2017 Jul; 31 (7): 625–638.
17. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014 Dec; 28 (12): 1191–1203.
18. Childress AC, Lloyd E, Johnson SA Jr et al. Open-label safety and tolerability study of lisdexamfetamine dimesylate in children aged 4–5 years with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2022 Mar; 32 (2): 98–106.