

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lysmi 20 mg
Lysmi 30 mg
Lysmi 40 mg
Lysmi 50 mg
Lysmi 60 mg
Lysmi 70 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

20 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 20 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 5,9 mg dexamfetamínu.

30 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 30 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 8,9 mg dexamfetamínu.

40 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 40 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 11,9 mg dexamfetamínu.

50 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 50 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 14,8 mg dexamfetamínu.

60 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 60 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 17,8 mg dexamfetamínu.

70 mg kapsuly: Každá kapsula obsahuje 70 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, čo zodpovedá 20,8 mg dexamfetamínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Lysmi 20 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné telo a nepriehľadné viečko slonovinovej farby, 18 mm, s označením čiernym atramentom „20 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

Lysmi 30 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné biele telo a nepriehľadné ružové viečko, 18 mm, s označením čiernym atramentom „30 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

Lysmi 40 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné biele telo a nepriehľadné modrozelené viečko, 18 mm, s označením čiernym atramentom „40 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

Lysmi 50 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné biele telo a nepriehľadné modré viečko, 18 mm, s označením čiernym atramentom „50 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

Lysmi 60 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné akvamarínové telo a nepriehľadné akvamarínové viečko, 18 mm, s označením čiernym atramentom „60 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

Lysmi 70 mg tvrdá kapsula: Nepriehľadné modré telo a nepriehľadné ružové viečko, 18 mm, s označením čiernym atramentom „70 mg“ na tele a „LDA“ na viečku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lysmi je indikovaný ako súčasť komplexného liečebného programu pre poruchu pozornosti s hyperaktivitou (*attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) u detí vo veku 6 rokov a starších, ak sa odpoveď na predchádzajúcu liečbu metylfenidátom považuje za klinicky nedostatočnú.

Lysmi je tiež indikovaný ako súčasť komplexného liečebného programu pre poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dospelých s už existujúcimi príznakmi ADHD v detstve.

Liečba musí prebiehať pod dohľadom špecialistu na poruchy správania u detí a/alebo dospelých (u pediatrických pacientov) alebo špecialistu na poruchy správania (u dospelých pacientov). Diagnóza by mala byť založená na kompletnej anamnéze a vyšetrení pacienta podľa súčasných kritérií DSM alebo smerníc ICD. Diagnózu nemožno stanoviť len na základe prítomnosti jedného alebo viacerých príznakov.

U dospelých je potrebná prítomnosť už existujúcich symptómov ADHD v detstve, ktoré sa majú potvrdiť retrospektívne (podľa zdravotnej dokumentácie pacienta alebo, ak nie je k dispozícii, prostredníctvom vhodných a štruktúrovaných nástrojov alebo rozhovorov). Na základe klinického posúdenia majú mať pacienti ADHD aspoň stredne závažnej závažnosti, čoho dôkazom je aspoň stredne závažná funkčná porucha v dvoch alebo viacerých prostrediach (napríklad sociálne, akademické, a/alebo pracovné fungovanie), ktorá ovplyvňuje niekoľko aspektov života jednotlivca.

Špecifická etiológia tohto syndrómu nie je známa a neexistuje jediný diagnostický test. Adekvátna diagnóza si vyžaduje využitie lekárskeho a špecializovaných psychologických, vzdelávacích a sociálnych zdrojov.

Lysmi nie je indikovaný u všetkých pacientov s ADHD a rozhodnutie o použití lieku musí zohľadniť profil pacienta vrátane dôkladného posúdenia závažnosti a chronického trvania symptómov pacienta, možnosti zneužitia, nesprávneho alebo odlišného použitia a klinickej odpovede na akékoľvek predchádzajúce farmakoterapie na liečbu ADHD.

Komplexný liečebný program zvyčajne zahŕňa psychologické, vzdelávacie, behaviorálne, pracovné a sociálne opatrenia, ako aj farmakoterapiu, ak je to vhodné, a je zameraný na stabilizáciu pacienta s behaviorálnym syndrómom charakterizovaným príznakmi, ktoré môžu zahŕňať chronickú anamnézu krátkodobej pozornosti, roztržitosti, emocionálnej lability, impulzivnosti, stredne ťažkej až ťažkej hyperaktivity, miernych neurologických prejavov a abnormálne EEG. Učenie môže, ale nemusí byť narušené (u pediatrických pacientov).

Vhodné vzdelávacie umiestnenie je nevyhnutné (pre pediatrických pacientov) a psychosociálna intervencia je vo všeobecnosti nevyhnutná. Užívanie lieku Lysmi má byť vždy týmto spôsobom v súlade s povolenou indikáciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom príslušného špecialistu na poruchy správania.

Hodnotenie pred liečbou

Pred predpísaním lieku je potrebné vykonať základné vyhodnotenie kardiovaskulárneho stavu pacienta vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Komplexná anamnéza má dokumentovať súbežne

užívané lieky, minulé a súčasné komorbidné zdravotné a psychiatrické poruchy alebo symptómy, rodinnú anamnézu náhleho srdcového/nevysvetliteľného úmrtia a presné zaznamenávanie hmotnosti pred liečbou. U pediatrických pacientov sa má výška a hmotnosť zaznamenávať v rastovom grafe (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Podobne ako pri iných stimulantoch, pred predpísaním lieku Lysmi sa má zvážiť možnosť zneužitia, nesprávneho alebo odlišného použitia (pozri časť 4.4).

Priebežné monitorovanie

Rast (u pediatrických pacientov), psychiatrický a kardiovaskulárny stav sa majú neustále sledovať (pozri aj časť 4.4).

- Krvný tlak a pulz sa majú zaznamenávať pri každej úprave dávky a najmenej každých šesť mesiacov. U pediatrických pacientov sa má zaznamenávať v percentilovom grafe.
- Pre pediatrických pacientov: výška, hmotnosť a chuť do jedla sa majú zaznamenávať aspoň každých šesť mesiacov spolu s vedením rastového grafu.
- U dospelých sa má pravidelne zaznamenávať hmotnosť.
- Výskyt *de novo* alebo zhoršenie už existujúcich psychiatrických porúch sa má sledovať pri každej úprave dávky a potom najmenej každých šesť mesiacov a pri každej návšteve.

Pacientov je potrebné sledovať z dôvodu rizika odlišného užívania, nesprávneho užívania a zneužívania lieku Lysmi.

Dávkovanie

Dávkovanie sa má individualizovať podľa terapeutických potrieb a odpovede pacienta. Na začiatku liečby liekom Lysmi je potrebná starostlivá titrácia dávky.

Začiatočná dávka je 30 mg užívaná jedenkrát denne ráno. Ak lekár usúdi, že je vhodná nižšia začiatočná dávka, pacienti môžu začať liečbu dávkou 20 mg jedenkrát denne ráno.

Dávku je možné zvyšovať o 10 alebo 20 mg v približne týždenných intervaloch. Lysmi sa má podávať perorálne v najnižšej účinnej dávke.

Maximálna odporúčaná dávka je 70 mg/deň; vyššie dávky neboli skúmané.

Liečba sa musí ukončiť, ak sa príznaky nezlepšia po vhodnej úprave dávky počas 1 mesiaca. Ak sa vyskytne paradoxné zhoršenie symptómov alebo iné netolerovateľné nežiaduce účinky, dávka sa musí znížiť alebo liečba sa má ukončiť.

Spôsob podávania

Lysmi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Lysmi sa môže prehltnúť celý alebo sa kapsula môže otvoriť a celý obsah sa vysype a zmieša s kašovitým jedlom, ako je jogurt, alebo v pohári vody alebo pomarančového džúsu. Ak obsah obsahuje hrudkovitý prášok, na jeho rozdrvenie v kašovitej potravine alebo tekutine možno použiť lyžicu. Obsah sa má miešať, kým sa úplne nerozpustí. Pacient má celú zmes kašovitého jedla alebo tekutiny ihneď skonsumovať; nemá sa uchovávať. Liečivo sa po disperzii úplne rozpustí; po konzumácii zmesi však môže v pohári alebo nádobe zostať povlak obsahujúci neúčinné zložky.

Pacient nemá užívať menej ako jednu kapsulu denne a jedna kapsula sa nemá deliť.

V prípade vynechania dávky sa s užívaním lieku Lysmi môže pokračovať nasledujúci deň. Popoludňajším dávkam sa treba vyhnúť z dôvodu možnej nespavosti.

Dlhodobé užívanie

Farmakologická liečba ADHD môže byť potrebná dlhodobo. Lekár, ktorý rozhodne o používaní lieku Lysmi dlhodobo (viac ako 12 mesiacov), má prehodnotiť užitočnosť lieku Lysmi aspoň raz ročne a zvážiť skúšobné obdobia bez liečby, aby posúdil fungovanie pacienta bez farmakoterapie, najlepšie počas voľna zo školy alebo práce.

Staršia populácia

Údaje o starších pacientoch sú obmedzené; preto je potrebné dôkladné vyšetrenie pred liečbou a priebežné monitorovanie krvného tlaku a kardiovaskulárneho stavu (pozri časti 4.3 a 4.4). Klírens dexamfetamínu je u starších pacientov znížený, preto môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na znížený klírens u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (GFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 30 ml/min) nemá maximálna dávka prekročiť 50 mg/deň. U pacientov podstupujúcich dialýzu sa má zvážiť ďalšie zníženie dávky. Lizdexamfetamín a dexamfetamín nie sú dialyzovateľné.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Deti do 6 rokov

Lysmi sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sympatomimetické amíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO) alebo do 14 dní po liečbe IMAO (môže dôjsť k hypertenznej kríze; pozri časť 4.5).

Hypertyreóza alebo tyreotoxikóza.

Stavy rozrušenia.

Symptomatické kardiovaskulárne ochorenie.

Pokročilá artérioskleróza.

Stredne ťažká až ťažká hypertenzia.

Glaukóm.

Feochromocytóm.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zneužívanie a závislosť

Stimulanty vrátane lizdexamfetamíndium-dimezylátu môžu spôsobiť zneužívanie, nesprávne používanie, závislosť alebo odlišné užívanie na neterapeutické účely, čo majú lekári zvážiť pri predpisovaní tohto lieku. Riziko zneužitia môže byť vyššie u dospelých (najmä mladých dospelých) ako u detí. Stimulanty sa majú predpisovať opatrne pacientom s anamnézou zneužívania návykových látok alebo závislosti.

Zneužívanie amfetamínov môže viesť k tolerancii a psychickej závislosti s rôznym stupňom abnormálneho správania. Medzi príznaky zneužívania amfetamínov môžu patriť dermatózy, nespavosť, podráždenosť, hyperaktivita, emocionálna labilita a psychóza. Boli hlásené abstinenčné príznaky, ako je únava a depresia.

Opatrovatelia a/alebo pacienti majú byť poučení o správnom uchovávaní a likvidácii nepoužitého lieku, aby sa predišlo jeho zneužitiu (napr. u priateľov a príbuzných).

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

Náhla smrť u pacientov s už existujúcimi štrukturálnymi srdcovými abnormalitami alebo inými závažnými srdcovými problémami

Deti a dospievajúci: U detí a dospievajúcich užívajúcich stimulanty CNS, vrátane tých so štrukturálnymi srdcovými abnormalitami alebo inými závažnými srdcovými problémami, bola hlásená náhla smrť. Hoci niektoré závažné srdcové problémy samy o sebe nesú zvýšené riziko náhlej smrti, stimulačné lieky sa vo všeobecnosti nemajú používať u detí alebo dospievajúcich so známymi závažnými štrukturálnymi srdcovými abnormalitami, kardiomyopatiou, závažnými abnormalitami srdcového rytmu alebo inými závažnými srdcovými problémami, ktoré ich môžu vystaviť zvýšenej zraniteľnosti voči sympatomimetickým účinkom stimulantu.

Dospelí: U dospelých užívajúcich stimulanty v dávkach bežných na liečbu ADHD boli hlásené náhle úmrtia, mozgová príhoda a infarkt myokardu. Hoci úloha stimulantov v týchto prípadoch u dospelých nie je známa, u dospelých je väčšia pravdepodobnosť, že sa u nich vyskytnú závažné štrukturálne srdcové abnormality, kardiomyopatia, závažné abnormality srdcového rytmu, ochorenie koronárnych artérií alebo iné závažné srdcové problémy ako u detí. Dospelí s takýmito abnormalitami sa tiež vo všeobecnosti nemajú liečiť stimulačnými liekmi.

Hypertenzia a iné kardiovaskulárne ochorenia

Stimulanty spôsobujú mierne zvýšenie priemerného krvného tlaku (približne o 2 – 4 mmHg) a priemernej srdcovej frekvencie (približne 3 – 6 úderov za minútu) a u jednotlivcov môže dôjsť k väčšiemu zvýšeniu. Hoci sa neočakáva, že samotné priemerné zmeny budú mať krátkodobé následky, všetci pacienti majú byť sledovaní z hľadiska väčších zmien srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov, ktorých základné zdravotné problémy môžu byť zhoršené zvýšeným krvným tlakom alebo srdcovou frekvenciou, napr. u pacientov s už existujúcou hypertenziou, srdcovým zlyhávaním, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou.

U niektorých pacientov sa preukázalo, že lizdexamfetamín predlžuje QTc interval. Liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s relevantným už existujúcim srdcovým ochorením alebo elektrolytovými poruchami.

Použitie lizdexamfetamíndium-dimezylátu je kontraindikované u pacientov so symptomatickým kardiovaskulárnym ochorením a tiež u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (pozri časť 4.3). Keďže prevalencia hypertenzie sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom, počas liečby je potrebné neustále monitorovanie krvného tlaku a kardiovaskulárneho stavu (pozri časť 4.2).

Kardiomyopatia

Pri chronickom užívaní amfetamínu bola hlásená kardiomyopatia. Bola hlásená aj pri užití lizdexamfetamíndium-dimezylátu.

Posúdenie kardiovaskulárneho stavu u pacientov liečených stimulačnými liekmi

Všetci pacienti, u ktorých sa zvažuje liečba stimulačnými liekmi, majú mať dôkladnú anamnézu (vrátane posúdenia rodinnej anamnézy náhleho úmrtia alebo ventrikulárnej arytmie) a fyzické vyšetrenie na posúdenie prítomnosti srdcového ochorenia a majú podstúpiť ďalšie kardiologické vyšetrenie, ak nálezy naznačujú takéto ochorenie (napr. elektrokardiogram alebo echokardiogram). Pacienti, u ktorých sa počas liečby stimulantmi objavia príznaky ako bolesť na hrudníku pri námahe, nevysvetliteľná synkopa alebo iné príznaky naznačujúce srdcové ochorenie, majú podstúpiť okamžité kardiologické vyšetrenie.

Psychiatrické nežiaduce udalosti

Preexistujúca psychóza

Podávanie stimulancií môže u pacientov s už existujúcimi psychotickými poruchami zhoršiť príznaky porúch správania a myslenia.

Bipolárna choroba

Pri používaní stimulancií na liečbu pacientov s ADHD s komorbidnou bipolárnou poruchou je potrebná osobitná starostlivosť z dôvodu obáv z možného vyvolania zmiešanej/manickej epizódy u takýchto pacientov. Pred začatím liečby stimulantmi majú byť pacienti s komorbidnými depresívnymi príznakmi primerane vyšetrení, aby sa zistilo, či sú ohrození bipolárnou poruchou; takéto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú psychiatrickú anamnézu vrátane rodinnej anamnézy samovrážd, bipolárnej poruchy a depresie.

Výskyt nových psychotických alebo manických symptómov

Liečba emergentných psychotických alebo manických symptómov, napr. halucinácie, bludné myslenie alebo mánia u detí a dospelých bez predchádzajúcej anamnézy psychotického ochorenia alebo mánie, môže byť spôsobená stimulanciami v bežných dávkach. Ak sa takéto príznaky vyskytnú, treba zvážiť možnú kauzálnu úlohu stimulantu a môže byť vhodné liečbu ukončiť.

Agresivita

Agresívne správanie alebo nepriateľstvo sa často pozoruje u detí a dospelých s ADHD a boli hlásené v klinických štúdiách a po uvedení niektorých liekov indikovaných na liečbu ADHD vrátane lizdexamfetamíndium-dimezylátu na trh. Stimulanty môžu spôsobiť agresívne správanie alebo nepriateľstvo. Pacienti, ktorí začínajú liečbu ADHD, majú byť sledovaní z hľadiska výskytu alebo zhoršenia agresívneho správania alebo nepriateľstva.

Tiky

Bolo hlásené, že stimulanty zhoršujú motorické a fonické tiky a Tourettov syndróm. Preto má klinické vyšetrenie tikov a Tourettovho syndrómu u detí a ich rodín predchádzať použitiu stimulačných liekov.

Dlhodobý vplyv na rast (výška a hmotnosť)

U detí a dospelých vo veku od 6 do 17 rokov

Stimulanty sa spájajú so spomalením priberania na váhe a znížením dosiahnutej výšky. Počas liečby stimulantmi sa má sledovať rast a u pacientov, ktorí nerastú alebo nepriberajú na váhe podľa očakávania, môže byť potrebné liečbu prerušiť. Výška, hmotnosť a chuť do jedla sa majú zaznamenávať najmenej každých 6 mesiacov.

V kontrolovanej štúdii s pacientmi vo veku 6 až 17 rokov boli priemerné (*standard deviation*, smerodajná odchýlka, SD) zmeny telesnej hmotnosti po siedmich týždňoch -2,35 (2,084) kg pre

lisdexamfetamíndium-dimezylát, +0,87 (1,102) kg pre placebo a -1,36 (1,552) kg pre metylfenidátium-chlorid.

U dospelých

Stimulanty sa spájajú s chudnutím. Počas liečby stimulantmi sa má sledovať hmotnosť a u pacientov, ktorí chudnú, môže byť potrebné liečbu prerušiť.

Záchvaty

Existujú určité klinické dôkazy o tom, že stimulanty môžu znižovať konvulzívny prah u pacientov s anamnézou záchvatov, u pacientov s predchádzajúcimi abnormalitami EEG bez záchvatov a veľmi zriedkavo u pacientov bez anamnézy záchvatov a bez predchádzajúcich EEG dôkazov záchvatov. V prípade nových alebo zhoršujúcich sa záchvatov sa má liek vysadiť.

Poruchy videnia

Pri liečbe stimulantmi boli hlásené ťažkosti s akomodáciou a rozmazané videnie.

Predpisovanie a výdaj

Aby sa minimalizovalo riziko možného predávkovania u pacienta, má sa predpísať alebo vydať čo najmenšie možné množstvo lisdexamfetamíndium-dimezylátu.

Používanie s inými sympatomimetikami

Lisdexamfetamíndium-dimezylát sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú iné sympatomimetiká (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro enzýmová inhibícia

Lisdexamfetamíndium-dimezylát nebol *in vitro* inhibítorom hlavných ľudských izoforiem CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) v suspenziách ľudských pečenevých mikrozómov, ani nebol *in vitro* induktorom CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4/5 v kultivovaných čerstvých ľudských hepatocytoch. Lisdexamfetamíndium-dimezylát nebol *in vitro* substrátom pre P-gp v bunkách MDCKII ani *in vitro* inhibítorom P-gp v bunkách Caco-2, a preto je nepravdepodobné, že by sa podieľal na klinických interakciách s liekmi transportovanými pumpou P-gp. Štúdia lisdexamfetamíndium-dimezylátu *in vivo* u ľudí nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku liekov metabolizovaných CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 alebo CYP3A.

Látky, ktorých hladiny v krvi môžu byť ovplyvnené lisdexamfetamíndium-dimezylátom

Guanfacín s predĺženým uvoľňovaním: V štúdiu liekových interakcií podávanie guanfacínu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s lisdexamfetamíndium-dimezylátom vyvolalo 19 % zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií guanfacínu (c_{max}), zatiaľ čo expozícia (plocha pod krivkou; AUC) sa zvýšila o 7 %. Neočakáva sa, že tieto malé zmeny budú klinicky významné. V tejto štúdii sa po súbežnom podávaní guanfacínu s predĺženým uvoľňovaním a lisdexamfetamíndium-dimezylátu nepozoroval žiadny vplyv na expozíciu dexamfetamínu.

Venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním: V štúdií liekových interakcií podanie 225 mg venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, substrátu CYP2D6, v kombinácii so 70 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu vyvolalo 9 % zníženie c_{max} a 17 % zníženie AUC primárneho aktívneho metabolitu o-demetylvenlafaxínu a 10 % zvýšenie c_{max} a 13 % zvýšenie AUC venlafaxínu. Dexamfetamín môže byť slabým inhibítorom CYP2D6. Lizdexamfetamín nemá žiadny vplyv na AUC a c_{max} kompozitu venlafaxínu a o-demetylvenlafaxínu. Neočakáva sa, že tieto malé zmeny budú klinicky významné. V tejto štúdií sa po súbežnom podávaní venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním a lizdexamfetamíndium-dimezylátu nepozoroval žiadny vplyv na expozíciu dexamfetamínu.

Látky a stavy, ktoré menia pH moču a ovplyvňujú vylučovanie močom a polčas rozpadu amfetamínu

Kyselina askorbová a iné látky a stavy (tiazidové diuretiká, diéty s vysokým obsahom živočíšnych bielkovín, cukrovka, respiračná acidóza), ktoré okysľujú moč, zvyšujú vylučovanie močom a skracujú polčas amfetamínu. Hydrogenuhličitan sodný a iné látky a stavy (strava s vysokým obsahom ovocia a zeleniny, infekcie močových ciest a vracanie), ktoré alkalizujú moč, znižujú vylučovanie močom a predlžujú polčas amfetamínu.

Inhibítory monoaminoxidázy

Amfetamín sa nemá podávať počas alebo do 14 dní po podaní inhibítorov monoaminoxidázy (MAO), pretože môže zvýšiť uvoľňovanie norepinefrínu a iných monoamínov. To môže spôsobiť silné bolesti hlavy a ďalšie prejavy hypertenznej krízy. Môžu sa vyskytnúť rôzne toxické neurologické účinky a malígna hyperpyrexia, niekedy s fatálnymi následkami (pozri časť 4.3).

Sérotonergné lieky

Sérotonínový syndróm sa zriedkavo vyskytol v súvislosti s užívaním amfetamínov, ako je lizdexamfetamíndium-dimezylát, ak sa podával spolu so sérotonernými liekmi vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI). Bol tiež hlásený v súvislosti s predávkovaním amfetamínmi vrátane lizdexamfetamíndium-dimezylátu (pozri časť 4.9).

Látky, ktorých účinky môžu byť znížené amfetamínmi

Antihypertenzíva: Amfetamíny môžu znižovať účinnosť guanetidínu alebo iných antihypertenzív.

Látky, ktorých účinky môžu byť posilnené amfetamínmi

Amfetamíny posilňujú analgetický účinok narkotických analgetík.

Látky, ktoré môžu znižovať účinky amfetamínov

Chlórpromazín: Chlórpromazín blokuje dopamínové a norepinefrínové receptory, čím inhibuje centrálné stimulačné účinky amfetamínov.

Haloperidol: Haloperidol blokuje dopamínové receptory, čím inhibuje centrálné stimulačné účinky amfetamínov.

Uhličitan lítny: Anorektické a stimulačné účinky amfetamínov môžu byť inhibované uhličitanom lítym.

Užívanie s alkoholom

O nožnej interakcii s alkoholom sú obmedzené údaje.

Interakcie s liekmi/laboratórnymi testami

Amfetamíny môžu spôsobiť významné zvýšenie hladín kortikosteroidov v plazme. Toto zvýšenie je najvýraznejšie večer. Amfetamín môže interferovať so stanovením steroidov v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dexamfetamín, aktívny metabolit lizdexamfetamínu, prechádza placentou. Údaje z kohortovej štúdie s celkovo približne 5 570 tehotenstvami vystavenými amfetamínu v prvom trimestri nenaznačujú zvýšené riziko vrodených malformácií. Údaje z inej kohortovej štúdie s približne 3 100 tehotenstvami vystavenými amfetamínu počas prvých 20 týždňov tehotenstva naznačujú zvýšené riziko preeklampsie a predčasného pôrodu. Novorodenci vystavení amfetamínu počas tehotenstva môžu pociťovať abstinenčné príznaky.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách nemal lizdexamfetamíndium-dimezylát žiadny vplyv na embryofetálny vývoj alebo prežitie pri perorálnom podávaní gravidným potkanom a králikom (pozri časť 5.3). Podávanie lizdexamfetamíndium-dimezylátu mladým potkanom bolo spojené so znížením mier rastu pri klinicky relevantných expozíciách.

Lekár má s pacientkami vo fertilnom veku prediskutovať liečbu lizdexamfetamíndium-dimezylátom. Lizdexamfetamíndium-dimezylát sa má používať počas tehotenstva iba vtedy, ak potenciálny prínos preváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Amfetamíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Lizdexamfetamíndium-dimezylát sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu na fertilitu a skorý embryonálny vývoj neboli skúmané v reprodukčných štúdiách na zvieratách. V štúdiu na potkanoch sa nepreukázali žiadne škodlivé účinky amfetamínu na fertilitu (pozri časť 5.3). Účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu na ľudskú fertilitu neboli skúmané.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lizdexamfetamíndium-dimezylát môže spôsobiť závraty, ospalosť a poruchy videnia vrátane ťažkostí s akomodáciou a rozmazaného videnia. Tieto môžu mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť na tieto možné účinky a poučiť ich, že ak sa u nich prejavia, majú sa vyhýbať potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidla alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe lizdexamfetamíndium-dimezylátom odrážajú najmä vedľajšie účinky bežne spojené s užívaním stimulancií. Medzi veľmi časté nežiaduce reakcie patrí znížená chuť do jedla, nespavosť, sucho v ústach, bolesť hlavy, bolesť v hornej časti brucha a úbytok hmotnosti.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka uvádza všetky nežiaduce reakcie na základe klinických štúdií a spontánných hlásení.

Nasledujúce definície sa vzťahujú na frekvenčnú terminológiu používanú ďalej:

Veľmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Veľmi zriedkavé	($< 1/10\,000$)
Neznáme	(frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Hviezdička (*) znamená, že ďalšie informácie o príslušnej nežiaducej reakcii sú uvedené pod tabuľkou.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Deti (6 až 12 rokov)	Dospievajúci (13 až 17 rokov)	Dospelí
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Precitlivenosť	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Psychiatrické poruchy	*Nespavosť	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
	Rozrušenie	Menej časté	Menej časté	Časté
	Úzkosť	Menej časté	Časté	Časté
	Logorea	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Znížené libido	Neaplikovateľné	Nehlásené	Časté
	Depresia	Menej časté	Časté	Menej časté
	Tiky	Časté	Menej časté	Menej časté
	Afektívna labilita	Časté	Menej časté	Časté
	Dysfória	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Eufória	Neznáme	Menej časté	Menej časté
	Psychomotorická hyperaktivita	Menej časté	Menej časté	Časté
	Bruxizmus	Menej časté	Menej časté	Časté
	Dermatilománia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Psychotické epizódy	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Mánia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Halucinácia	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Agresivita	Časté	Menej časté	Neznáme
	Zhoršenie Tourettovho syndrómu	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
	Závraty	Časté	Časté	Časté
	Nepokoj	Menej časté	Časté	Časté
	Triaška	Menej časté	Časté	Časté
	Somnolencia	Časté	Časté	Menej časté
	Záchvaty	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Dyskinéza	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Deti (6 až 12 rokov)	Dospievajúci (13 až 17 rokov)	Dospelí
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Menej časté	Neznáme	Menej časté
	Mydriáza	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté	Časté	Časté
	Palpitácia	Menej časté	Časté	Časté
	Predĺženie QTc intervalu	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Kardiomyopatia	Neznáme	Menej časté	Neznáme
Poruchy ciev	Raynaudov fenomén	Menej časté	Neznáme	Neznáme
	Epistaxa	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sucho v ústach	Časté	Časté	Veľmi časté
	Hnačka	Časté	Časté	Časté
	Zápcha	Časté	Menej časté	Časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté	Časté	Časté
	Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
	Vracanie	Časté	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žľazových ciest	*Eozinofilná hepatitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	Časté
	Žihľavka	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Vyrážka	Časté	Menej časté	Menej časté
	*Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	*Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Neaplikovateľné	Menej časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku	Menej časté	Menej časté	Časté
	Podráždenosť	Časté	Časté	Časté
	Únava	Časté	Časté	Časté
	Pocit nervozity	Menej časté	Časté	Časté
	Pyrexia	Časté	Časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie krvného tlaku	Menej časté	Menej časté	Časté
	*Úbytok hmotnosti	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nespavosť

Zahŕňa nespavosť, sťažené zaspávanie, prerušovaný spánok a včasné prebúdzanie.

Úbytok hmotnosti

V 4-týždňovej kontrolovanej štúdii s lizdexamfetamíndiium-dimezylátom u detí vo veku 6 až 12 rokov bol priemerný úbytok hmotnosti od začiatku do konca liečby 0,4; 0,9 a 1,1 kg u pacientov, ktorým bol podávaný 30 mg, 50 mg a 70 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu, v porovnaní s nárastom hmotnosti 0,5 kg u pacientov, ktorí dostávali placebo. Vyššie dávky boli spojené s väčším úbytkom hmotnosti počas 4 týždňov liečby. Starostlivé sledovanie hmotnosti u detí vo veku 6 až 12 rokov, ktoré dostávali lizdexamfetamíndiium-dimezylát počas 12 mesiacov, naznačuje, že kontinuálna liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje tempo rastu merané telesnou hmotnosťou, čo dokazuje priemerná zmena od východiskovej hodnoty normalizovaná podľa veku a pohlavia v percentile -13,4 za 1 rok. Priemerné percentily na začiatku (n = 271) a po 12 mesiacoch (n = 146) boli 60,9 a 47,2.

V 4-týždňovej kontrolovanej štúdii s lizdexamfetamíndiium-dimezylátom u dospelých vo veku 13 až 17 rokov bol priemerný úbytok hmotnosti od začiatku do konca liečby 1,2; 1,9 a 2,3 kg u pacientov, ktorým bol podávaný 30 mg, 50 mg a 70 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu, v porovnaní s nárastom hmotnosti 0,9 kg u pacientov, ktorí dostávali placebo. Starostlivé sledovanie hmotnosti u dospelých vo veku 13 až 17 rokov, ktorí dostávali lizdexamfetamíndiium-dimezylát počas 12 mesiacov, naznačuje, že kontinuálna liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje tempo rastu merané telesnou hmotnosťou, čo dokazuje priemerná zmena od východiskovej hodnoty normalizovaná podľa veku a pohlavia v percentile -6,5 za 1 rok. Priemerné percentily na začiatku (n = 265) a po 12 mesiacoch (n = 156) boli 66,0 a 61,5 v uvedenom poradí.

U detí a dospelých (vo veku 6 – 17 rokov), ktorí dostávali lizdexamfetamíndiium-dimezylát počas dvoch rokov, starostlivé sledovanie hmotnosti naznačilo, že konzistentná liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas dvoch rokov) viedla k spomaleniu rastu meraného telesnou hmotnosťou. U detí a dospelých boli priemerné percentily hmotnosti a štandardné odchýlky (SD) na začiatku (n = 314) a po 24 mesiacoch (104. týždeň, n = 189) 65,4 (SD 27,11) a 48,2 (SD 29,94) v uvedenom poradí. Priemerná zmena v percentile za 2 roky normalizovaná podľa veku a pohlavia od východiskovej hodnoty bola -16,9 (SD 17,33).

V kontrolovanej klinickej štúdii s lizdexamfetamíndiium-dimezylátom u detí vo veku 4 až 5 rokov, ktoré dostávali 5 – 30 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu, sa po 6 týždňoch sledovania nevyskytli žiadne klinicky významné zmeny hmotnosti oproti východiskovej hodnote. Starostlivé sledovanie hmotnosti u detí vo veku 4 až 5 rokov, ktoré dostávali lizdexamfetamíndiium-dimezylát počas 12 mesiacov v otvorenej predĺženej štúdii, naznačuje, že kontinuálna liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje tempo rastu merané telesnou hmotnosťou, čo dokazuje priemerná zmena od východiskovej hodnoty normalizovaná podľa veku a pohlavia v percentile -17,92 (SD = 13,767) počas 1 roka. Priemerné percentily na začiatku (n = 113) a po 12 mesiacoch (n = 69) boli 66,51 (SD = 25,173) a 47,45 (SD = 26,144) v uvedenom poradí.

Eozinofilná hepatitída

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady.

Angioedém

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady.

Stevensov-Johnsonov syndróm

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri liečbe pacientov s predávkovaním je potrebné zvážiť predĺžené uvoľňovanie dexamfetamínu po podaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu.

Medzi prejavy akútneho predávkovania amfetamínmi patrí nepokoj, tremor, hyperreflexia, rýchle dýchanie, zmätenosť, agresivita, halucinácie, panické stavy, hyperpyrexia a rabdomyolýza. Únava a depresia zvyčajne nasledujú po stimulácii centrálného nervového systému. Kardiovaskulárne účinky zahŕňajú arytmiu, hypertenziu alebo hypotenziu a obehový kolaps. Medzi gastrointestinálne príznaky patrí nevoľnosť, vracanie, hnačka a brušné kŕče. Smrteľnej otrave zvyčajne predchádzajú kŕče a kóma.

Syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) bol hlásený v súvislosti s predávkovaním amfetamínom. Príznaky naznačujúce PRES zahŕňajú bolesť hlavy, zmenený mentálny stav, záchvaty a poruchy videnia. Diagnóza má byť potvrdená rádiologickým vyšetrením (napr. MRI). Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu prejsť do ischemickej mozgovej príhody alebo mozgového krvácania.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum proti predávkovaniu amfetamínom. Liečba akútnej intoxikácie amfetamínom je prevažne symptomatická a môže zahŕňať podanie aktívneho uhlia, podanie prehľadla a sedáciu.

Lizdexamfetamín a dexamfetamín nie sú dialyzovateľné.

V prípade predávkovania amfetamínom sa poraďte s toxikologickým centrom alebo liečte podľa klinických indikácií. Pri liečbe pacientov s predávkovaním je potrebné zvážiť predĺžené trvanie účinku amfetamínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Centrálne pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA12.

Mechanizmus účinku

Lizdexamfetamíndium-dimezylát je farmakologicky neaktívne proliečivo. Po perorálnom podaní sa lizdexamfetamín rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a hydrolyzuje sa primárne červenými krvinkami na dexamfetamín, ktorý je zodpovedný za účinok lieku.

Amfetamíny sú nekatecholamínové sympatomimetické amíny so stimulačným účinkom na CNS. Spôsob terapeutického účinku amfetamínu pri ADHD nie je úplne objasnený, predpokladá sa však, že je spôsobený jeho schopnosťou blokovat' spätné vychytávanie norepinefrínu a dopamínu do presynaptického neurónu a zvýšiť uvoľňovanie týchto monoamínov do extraneuronálneho priestoru. Proliečivo, lizdexamfetamín, sa *in vitro* neviaže na miesta zodpovedné za spätné vychytávanie norepinefrínu a dopamínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu pri liečbe ADHD boli preukázané v troch kontrolovaných štúdiách u detí vo veku 6 až 12 rokov, troch kontrolovaných štúdiách u dospelých vo veku 13 až 17 rokov, troch kontrolovaných štúdiách u detí a dospelých (6 až 17 rokov) a štyroch kontrolovaných štúdiách u dospelých, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV-TR pre ADHD.

V klinických štúdiách vykonaných u detí a dospelých pretrvávali účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu 13 hodín po podaní dávky u detí a 14 hodín u dospelých, keď sa liek užíval jedenkrát denne ráno.

Pediatrická populácia

V pivotnej európskej štúdii fázy 3 SPD489-325 bolo hodnotených tristoštyridsaťšesť pacientov vo veku 6 – 17 rokov. V tejto sedemtyždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, dávkovo optimalizovanej, placebom a účinnou látkou kontrolovanej štúdii preukázal lizdexamfetamíndium-dimezylát významne vyššiu účinnosť ako placebo.

Hodnotiaca stupnica ADHD je mierou základných symptómov ADHD. Priemerné zníženie celkového skóre ADHD-RS-IV oproti východiskovej hodnote upravené o placebo u pacientov liečených lizdexamfetamíndium-dimezylátom bolo 18,6 ($p < 0,001$). Pri každej návšteve počas liečby a na konci liečby bolo percento subjektov, ktoré splnili vopred definované kritériá odpovede (≥ 30 % zníženie celkového skóre ADHD-RS-IV oproti východiskovej hodnote a hodnota CGI-I 1 alebo 2), významne vyššie ($p < 0,001$) pre lizdexamfetamíndium-dimezylát v porovnaní s placebom. Koncový bod tejto štúdie je definovaný v tabuľke 1. Výsledky boli tiež významne vyššie pre lizdexamfetamíndium-dimezylát v porovnaní s placebom, keď sa hodnotili jednotlivé zložky kritérií odpovede. Okrem toho priemerné skóre symptómov ADHD po ukončení liečby neprekročilo východiskové skóre pred liečbou, čo naznačuje, že nedošlo k opätovnému návratu ťažkostí.

Okrem zmiernenia symptómov klinické štúdie preukázali, že lizdexamfetamíndium-dimezylát významne zlepšuje funkčné výsledky. Konkrétne v štúdii SPD489-325 sa u 75,0 % subjektov užívajúcich lizdexamfetamíndium-dimezylát prejavilo zlepšenie (definované ako „veľmi výrazné zlepšenie“ alebo „výrazné zlepšenie“) na stupnici hodnotenia celkového klinického dojmu a zlepšenia (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I) v porovnaní so 14,2 % u placeba ($p < 0,001$).

Lizdexamfetamíndium-dimezylát preukázal významné zlepšenie akademických výsledkov detí, merané pomocou nástroja na kontrolu kvality života súvisiacej so zdravím, s názvom Formulár hlásenia rodičov o profile zdravia a choroby dieťaťa – detská edícia (*Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition*, CHIP-CE:PRF) – doména dosiahnutých výsledkov. Lizdexamfetamíndium-dimezylát preukázal významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (lizdexamfetamíndium-dimezylát: 9,4 oproti placebu -1,1) s priemerným rozdielom medzi dvoma liečebnými skupinami 10,5 ($p < 0,001$).

Tabuľka 1: Výsledky štúdie SPD489-325 v koncovom bode¹ (úplný analyzovaný súbor)

	Lizdexamfetamíndium-dimezylát	Placebo	Metylfenidátium-chlorid
Zmena celkového skóre ADHD-RS IV			
Priemer metódou najmenších štvorcov	-24,3	-5,7	-18,7
Veľkosť účinku (oproti placebu)	1,804	N/A	1,263
p-hodnota (oproti placebu)	< 0,001	N/A	< 0,001
Respondenti s ADHD-RS-IV			
Pacienti vykazujúci odpoveď ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)

Rozdiel v odpovedi oproti placebo	61,0	N/A	45,6
p-hodnota (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
Respondenti CGI-I			
Pacienti vykazujúci zlepšenie ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Rozdiel v zlepšení oproti placebo	60,8	N/A	44,7
p-hodnota (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
Zmena v CHIP-CE: PRF doména dosiahnutých výsledkov			
Priemer metódou najmenších štvorcov	9,4	-1,1	6,4
Veľkosť účinku (oproti placebo)	1,280	N/A	0,912
p-hodnota (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001

¹ Koncový bod = posledná návšteva počas liečby po východiskovej návšteve v období optimalizácie dávky alebo udržiavania dávky (1. – 7. návšteva) s platnou hodnotou.

² Odpoveď je definovaná ako percentuálne zníženie celkového skóre ADHD-RS-IV o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote.

³ Zlepšenie („veľmi výrazne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“).

Podobné výsledky pre ADHD-RS a CGI-I sa preukázali v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, jednej u detí (n = 297) a druhej u dospelých (n = 314), pričom obe sa uskutočnili v Spojených štátoch.

U detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov (n = 267), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre ADHD, sa uskutočnila dvojito zaslepená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia zameraná na optimalizáciu dávky. V tejto deväťtýždňovej štúdii boli pacienti randomizovaní (1:1) na dennú rannú dávku lisdexamfetamíniium-dimezylátu (30, 50 alebo 70 mg/deň) alebo atomoxetínu (dávkového podľa hmotnosti subjektu do 100 mg). Počas 4-týždňového obdobia optimalizácie dávky boli pacienti titrovaní, kým sa nedosiahla optimálna dávka na základe nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas liečby (*treatment emergent adverse events*, TEAE) a klinického úsudku. Pacienti liečení lisdexamfetamíniium-dimezylátom mali kratší čas do prvej odpovede v porovnaní s pacientmi liečenými atomoxetínom (medián 13,0 oproti 21,0 dňa; p = 0,003), pričom odpoveď bola definovaná ako skóre CGI-I 1 (veľmi výrazné zlepšenie) alebo 2 (výrazné zlepšenie) pri ktorejkoľvek z dvojito zaslepených liečebných návštev. Počas všetkých dvojito zaslepených liečebných návštev bol podiel respondentov v skupine s lisdexamfetamíniium-dimezylátom konzistentne vyšší ako podiel respondentov v skupine s atomoxetínom. Rozdiel sa pohyboval od 16 do 24 percentuálnych bodov. V koncovom bode štúdie boli zmeny priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre ADHD-RS-IV pre lisdexamfetamíniium-dimezylát a atomoxetín -26,1 a -19,7 v uvedenom poradí s rozdielom medzi skupinami -6,4.

U dospelých vo veku 13 – 17 rokov s ADHD sa uskutočnili dve dvojito zaslepené, paralelné, aktívne kontrolované štúdie (OROS-MPH [metylfenidát]). Obe štúdie zahŕňali aj referenčnú skupinu s placebom. 8-týždňová štúdia optimalizácie dávky (SPD489-405) mala 5-týždňové obdobie optimalizácie dávky a 3-týždňové obdobie udržiavania dávky. Počas obdobia optimalizácie dávky boli subjekty titrované raz týždenne na základe TEAE a klinickej odpovede na optimálnu dávku 30, 50 alebo 70 mg/deň (pre subjekty SPD489) alebo 18, 36, 54 alebo 72 mg/deň (pre subjekty OROS-MPH), ktorá bola udržiavaná počas 3-týždňového obdobia udržiavania dávky. Priemerné dávky v koncovom bode boli 57,9 mg pre SPD489 a 55,8 mg pre OROS-MPH. V tejto štúdii sa nezistilo, že by SPD489 ani OROS-MPH boli v 8. týždni štatisticky lepšie ako druhý liek. 6-týždňová štúdia s fixnou dávkou (SPD489-406) mala 4-týždňové obdobie titrácie dávky so stanovenými dávkami a 2-týždňové obdobie udržiavania dávky. Pri najvyšších dávkach SPD489 (70 mg) a OROS-MPH (72 mg) sa zistilo, že liečba SPD489 je lepšia ako OROS-MPH, čo sa meralo primárnou analýzou účinnosti (zmena celkového skóre ADHD-RS oproti východiskovej hodnote v 6. týždni) aj kľúčovou sekundárnou analýzou účinnosti (pri poslednej návšteve štúdie na CGI-I) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Zmena oproti východiskovej hodnote celkového skóre ADHD-RS-IV a koncového bodu na CGI-I (úplný analyzovaný súbor)

SPD489-405	Primárny ADHD-RS-IV v 8. týždni		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Celkové skóre východiskovej hodnoty	N Priemerná hodnota (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Zmena oproti východiskovej hodnote v 8. týždni	N LS Priemerná hodnota (SE) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Rozdiel medzi lizdexamfetamínom a OROS-MPH	LS Priemerná hodnota (SE) [a] (95 % CI) [a] Veľkosť účinku [b] p-hodnota	NA	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	NA
	Rozdiel medzi účinnou látkou a placebom	LS Priemerná hodnota (SE) [a] (95 % CI) [a] Veľkosť účinku [b] p-hodnota	NA	-12,2 (1,45) -15,1; -9,4 1,16 < 0,0001	-10,1 (1,43) -13,0; -7,3 0,97 < 0,0001
	Kľúčový sekundárny koncový bod CGI-I				
	Analyzované subjekty (n)		89	178	184
	Zlepšenie (%) [c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
	Bez zlepšenia (%) [d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
	Lizdexamfetamín vs OROS-MPH [e]		NA	0,6165	NA
	Aktívna liečba vs. placebo [e]		NA	< 0,0001	< 0,0001
SPD489-406	Primárny ADHD-RS-IV v 6. týždni		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Celkové skóre východiskovej hodnoty	N Priemerná hodnota (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Zmena oproti východiskovej hodnote v 6. týždni	N LS Priemerná hodnota (SE) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Rozdiel medzi lizdexamfetamínom a OROS-MPH	LS Priemerná hodnota (SE) [a] (95 % CI) [a] Veľkosť účinku [b] p-hodnota	NA	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	NA
	Rozdiel medzi účinnou látkou a placebom	LS Priemerná hodnota (SE) [a] (95 % CI) [a] Veľkosť účinku [b] p-hodnota	NA	-8,5 (1,27) -11,0; -6,0 0,82 < 0,0001	-5,1 (1,27) -7,6; -2,6 0,50 < 0,0001
	Kľúčový sekundárny koncový bod CGI-I				
	Analyzované subjekty (n)		106	210	216
	Zlepšenie (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
	Bez zlepšenia (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
	Lizdexamfetamín vs OROS-MPH [e]		NA	0,0188	NA
	Aktívna liečba vs. placebo [e]		NA	< 0,0001	0,0002

[a] Z modelu zmiešaných účinkov pre opakované merania (*mixed effects model for repeated measures*, MMRM), ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, nominálnu návštevu, interakciu liečebnej skupiny

s návštevou ako faktory, celkové východiskové skóre ADHD-RS-IV ako kovariát a úpravu o interakciu celkového východiskového skóre ADHD-RS-IV s návštevou. Model je založený na metóde odhadu REML a využíva neštruktúrovaný typ kovariancie.

[b] Veľkosť účinku je rozdiel v priemere LS vydelený odhadovanou štandardnou odchýlkou z neštruktúrovanej kovariančnej matice.

[c] Kategória „Zlepšené“ zahŕňa odpovede „Veľmi výrazne zlepšené“ a „Výrazne zlepšené“.

[d] Kategória „Nezlepšené“ zahŕňa odpovede „Minimálne zlepšené“, „Žiadna zmena“, „Minimálne zhoršené“, „Výrazne zhoršené“ a „Veľmi výrazne zhoršené“.

[e] Z testu CMH stratifikovaného podľa východiskového CGI-S.

Poznámka: N = počet subjektov v každej liečebnej skupine, n = počet analyzovaných subjektov.

Dvojročná otvorená štúdia bezpečnosti vykonaná u detí a dospelých (vo veku 6 – 17 rokov) s ADHD zahŕňala 314 pacientov. Z nich štúdiu dokončilo 191 pacientov.

Okrem toho sa udržanie účinku preukázalo v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii zameranej na vysadenie lieku, ktorá sa uskutočnila u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov (n = 157), ktorí spĺňali diagnózu ADHD (kritériá DSM-IV). Pacienti boli optimalizovaní na otvorenú liečbu lizdexamfetamíndiium-dimezylátom počas dlhšieho obdobia (najmenej 26 týždňov) pred vstupom do 6-týždňového randomizovaného obdobia vysadenia. Vhodní pacienti boli randomizovaní na pokračovanie v užívaní optimalizovanej dávky lizdexamfetamíndiium-dimezylátu alebo na prechod na placebo. Počas 6-týždňovej dvojito zaslepenej fázy boli pacienti sledovaní na relaps (zlyhanie liečby). Zlyhanie liečby bolo definované ako ≥ 50 % zvýšenie (zhoršenie) celkového skóre ADHD-RS a ≥ 2 -bodové zvýšenie skóre CGI-S v porovnaní so skóre pri vstupe do dvojito zaslepenej randomizovanej fázy vysadenia. Zlyhanie liečby bolo u subjektov užívajúcich lizdexamfetamíndiium-dimezylát (15,8 %) významne nižšie ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom (67,5 %). U väčšiny subjektov (70,3 %), u ktorých liečba zlyhala bez ohľadu na liečbu, sa príznaky ADHD zhoršili počas návštevy v 2. týždni po randomizácii alebo pred ňou.

Štúdia bezpečnosti a účinnosti s fixnou dávkou bola vykonaná u predškolských detí vo veku 4 až 5 rokov s ADHD. Subjekty boli randomizované v pomere 5:5:5:5:6 na lizdexamfetamíndiium-dimezylát (dávka 5, 10, 20, 30 mg) alebo placebo (pozri aj časť 5.2). Dvojito zaslepené hodnotiace obdobie trvalo 6 týždňov. V tejto štúdii boli najčastejšie hlásenými TEAE u subjektov užívajúcich lizdexamfetamíndiium-dimezylát znížená chuť do jedla (13,7 % subjektov), podráždenosť (9,6 % subjektov) a afektívna labilita a kašeľ (po 4,8 % subjektov). V 52-týždňovej otvorenej štúdii bol najčastejším TEAE znížená chuť do jedla (15,9 %) (pozri časť 4.8).

Dospelá populácia

Účinnosť lizdexamfetamíndiium-dimezylátu pri liečbe dospelých, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV-TR pre ADHD, bola preukázaná v štyroch kontrolovaných štúdiách, do ktorých bolo zaradených 846 pacientov.

Štúdia dospelých 1 bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami vykonaná u dospelých (n = 420). V tejto 4-týždňovej štúdii boli pacienti randomizovaní do skupín s fixnou dávkou, ktoré dostávali konečné dávky 30, 50 alebo 70 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu alebo placebo. Všetci pacienti, ktorí dostávali lizdexamfetamíndiium-dimezylát, začali liečbu dávkou 30 mg počas prvého týždňa liečby. Subjekty zaradené do skupín s dávkou 50 a 70 mg boli titrované o 20 mg týždenne, kým nedosiahli svoju pridelenú dávku. Významné zlepšenie symptómov ADHD, na základe hodnotenia skúšajúcimi na škále hodnotenia ADHD s celkovým skóre s pokynmi pre dospelých (*adult prompts total score*, ADHD-RS), sa pozorovalo v koncovom bode pre všetky dávky lizdexamfetamín-dimezylátu v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 1). Liečba lizdexamfetamíndiium-dimezylátom významne znížila stupeň funkčného poškodenia meraný zlepšením na stupnici hodnotenia klinického globálneho dojmu a zlepšením (CGI-I) v porovnaní s placebom.

Tabuľka 3: Zmena od východiskového stavu po koncový bod pri ADHD-RS s celkovým skóre pre dospelých v koncovom bode¹ (celý analyzovaný súbor)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Celkové skóre východiskovej hodnoty	N Priemerná hodnota (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Zmena oproti východiskovej hodnote v koncovom bode	N LS Priemerná hodnota (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -17,4 (1,05)	120 -18,6 (1,03)
Rozdiel upravený placebom	LS Priemerná hodnota (95 % CI) p-hodnota	NA	-8,04 (-12,14; -3,95) < 0,0001	-9,16 (-13,25; -5,08) < 0,0001	-10,41 (-14,49; -6,33) < 0,0001

¹ Koncový bod je posledný týždeň liečby po randomizácii, pre ktorý sa získa platné celkové skóre ADHD-RS-IV.

Poznámka: Na zostavenie Cis a p-hodnôt bol použitý Dunnettov test; p-hodnoty sú upravené p-hodnoty a majú sa porovnávať s kritickou alfa 0,05.

LS = metóda najmenších štvorcov; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba.

Štúdia dospelých 2 bola 10-týždňová, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť zmenu v správaní spojenom s exekutívnymi funkciami, kľúčové výsledky týkajúce sa kvality života a symptómy ADHD u dospelých s ADHD a klinicky významným zhoršením exekutívnych funkcií. Do štúdie boli zaradení dospelí vo veku 18 až 55 rokov (n = 161), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre ADHD na základe celkového skóre ≥ 65 na základe T-skóre globálneho kompozitného exekutívneho hodnotenia (*Global Executive Composite*, GEC) podľa hlásenia subjektu v rámci hodnotenia exekutívnych funkcií – verzia pre dospelých (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult Version*, BRIEF-A) a skóre ≥ 28 pomocou ADHD-RS pre dospelých s pokynmi pri vstupnej návšteve. V 10. týždni bolo priemerné T-skóre BRIEF-A GEC hlásené subjektom 68,3 v skupine s placebom a 57,2 v skupine SPD489, čo predstavuje priemerné zmeny metódou LS od východiskovej hodnoty -11,1 a -22,3 v uvedenom poradí. Veľkosť účinku bola 0,74 v prospech skupiny SPD489. Rozdiel v priemernej zmene metódou najmenších štvorcov (LS) od východiskového stavu do 10. týždňa (-11,2) bol v skupine s lisdexamfetamíndiium-dimezylátom významne lepší v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$). Sekundárne miery účinnosti modulu vplyvu ADHD u dospelých (*Adult ADHD Impact Module*, AIM-A), ADHD-RS s pokynmi pre dospelých, CGI-I a T-skóre indexu ADHD podľa Connersovej škály hodnotenia ADHD u dospelých – pozorovateľ: skrátená verzia (*Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version*, CAARS-O:S) boli všetky v skupine s lisdexamfetamíndiium-dimezylátom signifikantne lepšie v porovnaní s placebom.

Štúdia dospelých 3 bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, skrížená štúdia. Táto štúdia s lisdexamfetamíndiium-dimezylátom bola navrhnutá tak, aby simulovala pracovné prostredie a zúčastnilo sa na nej 142 dospelých. Po 4-týždňovej otvorenej fáze optimalizácie dávky s lisdexamfetamíndiium-dimezylátom (30, 50 alebo 70 mg/deň ráno) boli účastníci randomizovaní do jednej z dvoch liečebných sekvencií: 1) lisdexamfetamíndiium-dimezylát (optimalizovaná dávka) a následne placebo, každé počas jedného týždňa, alebo 2) placebo a následne lisdexamfetamíndiium-dimezylát, každé počas jedného týždňa. Hodnotenia účinnosti sa uskutočnili na konci každého týždňa pomocou nástroja Meranie výkonnosti podľa trvalého produktu (*Permanent Product Measure of Performance*, PERMP). PERMP je matematický test upravený na zručnosti, ktorý meria pozornosť u ľudí s ADHD. Liečba lisdexamfetamíndiium-dimezylátom v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu pozornosti vo všetkých časových bodoch po podaní dávky, merané priemerným celkovým skóre PERMP počas jedného dňa hodnotenia, ako aj v každom meraní časovom bode. Hodnotenia PERMP boli vykonané pred podaním dávky (-0,5 hodiny) a 2, 4, 8, 10, 12 a 14 hodín po podaní dávky.

V štúdiu 4 u dospelých sa skúmalo udržanie účinnosti. Táto štúdia bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, randomizovaná štúdia s vysadením lieku, ktorá sa uskutočnila u dospelých vo veku 18 až 55 rokov ($n = 123$), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre ADHD. Pri vstupe do štúdie museli mať účastníci dokumentáciu o liečbe lizdexamfetamíndiium-dimezylátom počas minimálne 6 mesiacov a museli preukázať odpoveď na liečbu definovanú ako CGI-S ≤ 3 a celkové skóre na škále ADHD-RS s pokynmi pre dospelých < 22 . Celkové skóre ADHD-RS s pokynmi pre dospelých je mierou základných symptómov ADHD. Subjekty, ktoré si udržali odpoveď na liečbu v 3. týždni otvorenej liečebnej fázy ($n = 116$), boli oprávnené vstúpiť do dvojito zaslepenej randomizovanej fázy vysadenia a dostali svoju vstupnú dávku lizdexamfetamíndiium-dimezylátu ($n = 56$) alebo placebo ($n = 60$). Udržanie účinnosti u subjektov liečených lizdexamfetamíndiium-dimezylátom sa preukázalo významne nižším podielom zlyhania liečby ($< 9\%$) v porovnaní so subjektmi, ktoré dostávali placebo (75%) v dvojito zaslepenej randomizovanej fáze vysadenia. Zlyhanie liečby bolo definované ako $\geq 50\%$ zvýšenie (zhoršenie) celkového skóre ADHD-RS s pokynmi pre dospelých a ≥ 2 -bodové zvýšenie skóre CGI-S v porovnaní so skóre pri vstupe do dvojito zaslepenej randomizovanej fázy vysadenia.

Štúdie potenciálu zneužitia

V štúdiu zameranej na potenciál zneužívania u ľudí, keď boli jednotlivcom s anamnézou zneužívania drog podané ekvivalentné perorálne dávky 100 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu a 40 mg dexamfetamínium-sulfátu s okamžitým uvoľňovaním, 100 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu vyvolalo subjektívne reakcie na škále „Účinky obľuby lieku“ (*Drug Liking Effects*, primárny koncový ukazovateľ), ktoré boli významne nižšie ako pri 40 mg dexamfetamíne s okamžitým uvoľňovaním. Perorálne podanie 150 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu však viedlo k nárastu pozitívnych subjektívnych reakcií na tejto škále, ktorý bol porovnateľný s pozitívnymi subjektívnymi reakciami vyvolanými 40 mg perorálneho dexamfetamínu s okamžitým uvoľňovaním a 200 mg dietylpropiónu.

Intravenózne podanie 50 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu osobám s anamnézou zneužívania drog viedlo k pozitívnym subjektívnym reakciám na škálach merajúcich „Obľubu drogy“, „Eufóriu“, „Účinky amfetamínu“ a „Účinky benzedrínu“, ktoré boli väčšie ako pri placebe, ale menšie ako reakcie vyvolané ekvivalentnou dávkou (20 mg) intravenózneho dexamfetamínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa lizdexamfetamíndiium-dimezylát rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu zdravých dospelých a detí (6 až 12 rokov) s ADHD, pričom sa predpokladá, že je to sprostredkované vysokokapacitným transportérom PEPT1.

Jedlo neovplyvňuje pozorované hodnoty AUC a $c_{\max}$ dexamfetamínu u zdravých dospelých po jednorazovom perorálnom podaní 70 mg lizdexamfetamíndiium-dimezylátu, ale predlžuje $t_{\max}$ približne o 1 hodinu (z 3,8 hodiny nalačno na 4,7 hodiny po jedle s vysokým obsahom tuku). Po 8-hodinovom hladovaní boli hodnoty AUC pre dexamfetamín po perorálnom podaní lizdexamfetamíndiium-dimezylátu v roztoku a vo forme intaktných kapsúl rovnaké.

Distribúcia

U 18 detí (vo veku 6 až 12 rokov) s ADHD bol $t_{\max}$ dexamfetamínu približne 3,5 hodiny po perorálnom podaní jednorazovej dávky lizdexamfetamíndiium-dimezylátu buď 30 mg, 50 mg alebo 70 mg podanej po 8-hodinovom nočnom hladovaní. $t_{\max}$ lizdexamfetamíndiium-dimezylátu bol približne 1 hodina. Lineárna farmakokinetika dexamfetamínu po jednorazovom perorálnom podaní lizdexamfetamíndiium-dimezylátu bola stanovená v dávkovom rozmedzí od 30 mg do 70 mg u detí vo veku 6 až 12 rokov.

Hodnoty AUC a $c_{\max}$ dexamfetamínu normalizované podľa hmotnosti/dávky boli u dospelých žien na 7. deň po 7-dňovom užívaní dávky lizdexamfetamínu 70 mg/deň o 22 % a 12 % nižšie ako u dospelých mužov v uvedenom poradí. Hodnoty AUC a $c_{\max}$ normalizované podľa hmotnosti/dávky boli u dievčat a chlapcov po jednorazových dávkach 30 – 70 mg rovnaké.

U zdravých dospelých nedochádza k akumulácii dexamfetamínu v rovnovážnom stave a k akumulácii lizdexamfetamíndium-dimezylátu po dávkovaní jedenkrát denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní.

Biotransformácia

Lizdexamfetamíndium-dimezylát sa premieňa na dexamfetamín a l-lyzín, čo sa deje metabolizmom v krvi, predovšetkým v dôsledku hydrolytickej aktivity červených krviniek. Červené krvinky majú vysokú kapacitu metabolizovať lizdexamfetamín, pretože údaje *in vitro* preukázali, že k podstatnej hydrolyze dochádza aj pri nízkych hladinách hematokritu. Lizdexamfetamín nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450.

Amfetamín sa oxiduje v polohe 4 benzénového kruhu za vzniku 4-hydroxyamfetamínu alebo na atónoch uhlíka α alebo β bočného reťazca za vzniku alfa-hydroxyamfetamínu alebo norefedrínu v uvedenom poradí. Norefedrín aj 4-hydroxyamfetamín sú účinné látky a každá z nich sa následne oxiduje za vzniku 4-hydroxynorefedrínu. Alfa-hydroxyamfetamín podlieha deaminácii za vzniku fenylacetónu, ktorý nakoniec tvorí kyselinu benzoovú a jej glukuronid a glycinový konjugát kyseliny hipurovej. Hoci enzýmy zapojené do metabolizmu amfetamínu neboli jasne definované, je známe, že CYP2D6 sa podieľa na tvorbe 4-hydroxyamfetamínu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní 70 mg dávky rádioaktívne značeného lizdexamfetamíndium-dimezylátu 6 zdravým jedincom sa približne 96 % rádioaktivity perorálnej dávky vylúčilo močom a iba 0,3 % stolicou počas 120 hodín. Z rádioaktivity zistenej v moči sa 42 % dávky vzťahovalo na amfetamín, 25 % na kyselinu hipurovú a 2 % na intaktný lizdexamfetamín. Plazmatické koncentrácie nekonvertovaného lizdexamfetamínu sú nízke a prechodné, zvyčajne sa stávajú nemerateľnými do 8 hodín po podaní. Plazmatický eliminačný polčas lizdexamfetamínu bol v štúdiách s lizdexamfetamín-dimezylátom u dobrovoľníkov typicky v priemere kratší ako jedna hodina. Polčas dexamfetamínu je 11 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika dexamfetamínu, hodnotená klírensom, je podobná u detí (vo veku 6 až 12 rokov) a dospievajúcich (vo veku 13 až 17 rokov) pacientov s ADHD a u zdravých dospelých dobrovoľníkov po korekcii telesnej hmotnosti.

Systémová expozícia dexamfetamínu je podobná u mužov a žien, ktorým sa podáva rovnaká dávka mg/kg.

Formálne farmakokinetické štúdie týkajúce sa rasy neboli vykonané. Neexistujú žiadne dôkazy o vplyve etnickej príslušnosti na farmakokinetiku dexamfetamínu.

Vo farmakokinetickej štúdii so 40 subjektmi (8 subjektov v každej z piatich skupín s poruchami funkcie obličiek: normálna, mierna porucha funkcie, stredne ťažká porucha funkcie, ťažká porucha funkcie a terminálne štádium ochorenia obličiek) sa klírens dexamfetamínu znížil z 0,7 l/hod/kg u normálnych subjektov na 0,4 l/hod/kg u subjektov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 30 ml/min).

Priemerná expozícia dexamfetamínu v rovnovážnom stave bola u pediatrických pacientov vo veku 4 až 5 rokov približne o 44 % vyššia v porovnaní s pediatrickými pacientmi vo veku 6 až 11 rokov, ktorí dostávali rovnakú dávku (30 mg/deň), na základe farmakokinetickej analýzy populácie.

V štúdií so 47 subjektmi vo veku 55 rokov a staršími bol klírens dexamfetamínu približne 0,7 l/hod/kg u subjektov vo veku 55 až 74 rokov a 0,55 l/hod/kg u subjektov vo veku ≥ 75 rokov. Toto je mierne znížené v porovnaní s mladšími dospelými (približne 1 l/hod/kg u osôb vo veku 18 až 45 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie zamerané na pravdepodobnosť zneužívania naznačujú, že lizdexamfetamíndium-dimezylát môže u potkanov a opíc vyvolať subjektívne účinky podobné účinkom stimulantu CNS dexamfetamínu, ktoré však majú oneskorený nástup a sú prechodné, zatiaľ čo odmeňujúce účinky zistené v štúdiách samopodávania sú nižšie ako účinky metylfenidátu alebo kokainu.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli hlavnými zisteniami zmeny v správaní, ako napríklad zvýšená aktivita typická pre podávanie stimulátov, so súvisiacim znížením prírastku telesnej hmotnosti, miery rastu a príjmu potravy, čo sa považovalo za dôsledok prehnanej farmakologickej odpovede.

Lizdexamfetamíndium-dimezylát nebol genotoxický pri testovaní *in vitro* v Amesovom teste a teste myšieho lymfómu ani *in vivo* v mikronukleárnom teste kostnej drene myši. Štúdie karcinogenity lizdexamfetamíndium-dimezylátu sa neuskutočnili. V štúdiách, v ktorých bol *D*-, *L*-amfetamín (pomer enantiomérov 1:1) podávaný myšiam a potkanom v potrave počas 2 rokov v dávkach až do 30 mg/kg/deň u samcov myši, 19 mg/kg/deň u samíc myši a 5 mg/kg/deň u samcov a samíc potkanov, sa nezistili žiadne dôkazy o karcinogenite.

Lizdexamfetamíndium-dimezylát nemal žiadny vplyv na embryofetálny vývoj alebo prežitie pri perorálnom podávaní gravidným potkanom v dávkach do 40 mg/kg/deň a králikom v dávkach do 120 mg/kg/deň.

Ukázalo sa, že akútne podanie vysokých dávok amfetamínu (*D*- alebo *D*-, *L*-) vyvoláva u hlodavcov dlhodobé neurotoxické účinky vrátane nezvratného poškodenia nervových vlákien. V definitívnych štúdiách juvenilnej toxicity s lizdexamfetamíndium-dimezylátom u potkanov a psov sa však nepreukázali žiadne nežiaduce zmeny centrálneho nervového systému. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Amfetamín (pomer *D*- k *L*-enantiomérom 3:1) nemal nepriaznivý vplyv na fertilitu ani skorý embryonálny vývoj u potkanov v dávkach do 20 mg/kg/deň.

Viacere štúdie na hlodavcoch naznačujú, že prenatálna alebo skorá postnatálna expozícia amfetamínu (*D*- alebo *D*-, *L*-) v dávkach podobných tým, ktoré sa používajú klinicky, môže viesť k dlhodobým neurochemickým a behaviorálnym zmenám. Medzi hlásené behaviorálne účinky patria poruchy učenia a pamäti, zmenená pohybová aktivita a zmeny sexuálnych funkcií. Podobné štúdie sa neuskutočnili pre lizdexamfetamíndium-dimezylát. Avšak hodnotenie fertility po ukončení liečby lizdexamfetamíndium-dimezylátom bolo zahrnuté v štúdií toxicity na mladých potkanoch, pričom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

predželatinovaný škrob (kukuričný škrob)
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obaly kapsúl

želatína

čierny atrament

- šelaková glazúra v etanole (~45 %), 20 % esterifikovaná (E904)
- čierny oxid železitý (E172)
- propylénglykol (E1520)
- hydroxid amónny (E527)

Farbivá:

20 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172)

Telo: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172)

30 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), erytrozín FD&C červená 3 (E127)

Telo: oxid titaničitý (E171)

40 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)

Telo: oxid titaničitý (E171)

50 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)

Telo: oxid titaničitý (E171)

60 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)

Telo: oxid titaničitý (E171), brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)

70 mg:

Viečko: oxid titaničitý (E171), erytrozín FD&C červená 3 (E127)

Telo: oxid titaničitý (E171), brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

HDPE fľaša s vysúšadlom a uzavretá detským bezpečnostným PP viečkom

20 mg kapsuly: 21 mesiacov

30 mg kapsuly: 21 mesiacov

40 mg kapsuly: 21 mesiacov

50 mg kapsuly: 21 mesiacov

60 mg kapsuly: 21 mesiacov

70 mg kapsuly: 21 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE fľaša s vysúšadlom a uzavretá detským bezpečnostným PP viečko: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh a obsah balenia

Veľkosti balenia:

HDPE fľaša s vysúšadlom a uzavretá detským bezpečnostným PP viečkom: 30 alebo 100 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lysmi 20 mg: 78/0286/26-S
Lysmi 30 mg: 78/0287/26-S
Lysmi 40 mg: 78/0288/26-S
Lysmi 50 mg: 78/0289/26-S
Lysmi 60 mg: 78/0290/26-S
Lysmi 70 mg: 78/0291/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026