

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Livizux 20 mg kapsuly

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

Livizux 30 mg kapsuly

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

Livizux 40 mg kapsuly

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

Livizux 50 mg kapsuly

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

Livizux 60 mg kapsuly

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

Livizux 70 mg kapsuly

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

Pomocná látka so známym účinkom

Livizux 40 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 0,0019 mg allury červenej AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Livizux 20 mg tvrdé kapsuly

Biely vrchnák a biele telo, na bielom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na bielom tele axiálne vytlačené „563“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Livizux 30 mg tvrdé kapsuly

Oranžový vrchnák a biele telo, na oranžovom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na bielom tele axiálne vytlačené „564“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Livizux 40 mg tvrdé kapsuly

Svetlomodrý vrchnák a biele telo, na svetlomodrom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na bielom tele axiálne vytlačené „565“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Livizux 50 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý vrchnák a biele telo, na tmavomodrom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na bielom tele axiálne vytlačené „566“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Livizux 60 mg tvrdé kapsuly

Modrý vrchnák a modré telo, na modrom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na modrom tele axiálne vytlačené „567“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Livizux 70 mg tvrdé kapsuly

Oranžový vrchnák a modré telo, na oranžovom vrchnáku axiálne vytlačené „ALV“, na modrom tele axiálne vytlačené „568“, všetko vytlačené sivým atramentom a obsahuje biely až svetložltý prášok.

Každá kapsula meria približne 16 mm na dĺžku a 6 mm na šírku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je indikovaný ako súčasť komplexného liečebného programu hyperkinetickej poruchy (ADHD, *Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder* – porucha pozornosti s hyperaktivitou):

- u detí od 6 rokov a dospelajúcich, ak sa odpoveď na predchádzajúcu liečbu metylfenidátom považuje za klinicky nedostatočnú.
- u dospelých s preexistujúcimi príznakmi ADHD v detstve.

Liečba musí prebiehať pod dohľadom odborníka na poruchy správania. Diagnóza má byť založená na kompletnej anamnéze a vyšetrení pacienta v súlade s aktuálnymi kritériami DSM alebo odporúčaniami medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH. Diagnostika nemôže byť založená výhradne na základe prítomnosti jedného alebo niekoľkých symptómov.

Špecifická etiológia tohto syndrómu nie je známa a neexistuje výlučne jeden jednoznačný diagnostický test. Správne stanovenie diagnózy si vyžaduje použitie zdravotníckych a špecializovaných psychologických, edukačných a sociálnych prostriedkov.

Komplexný liečebný program typicky zahŕňa psychologické, edukačné, behaviorálne, pracovné a sociálne opatrenia, ako aj farmakoterapiu a je zameraný na stabilizáciu pacientov s behaviorálnym syndrómom, ktorý je charakterizovaný symptómami ako dlhodobá anamnéza krátkeho rozsahu pozornosti, roztržitosť, emočná labilita, impulzivita, stredne závažná až závažná hyperaktivita, drobné neurologické prejavy a abnormálne EEG. Schopnosť učiť sa môže, ale nemusí byť postihnutá (u pediatrických pacientov).

Pre pediatrickú populáciu (pacienti vo veku 6 až 17 rokov)

Livizux nie je indikovaný všetkým deťom s ADHD a rozhodnutie o užívaní tohto lieku musí byť založené na veľmi starostlivom zhodnotení závažnosti a chronicity symptómov dieťaťa vo vzťahu k jeho veku a potenciálu zneužívania, nesprávneho používania alebo diverzie.

Základným opatrením je zaradenie pacienta do vhodného výchovno-vzdelávacieho programu, pričom vo všeobecnosti je potrebná aj psychosociálna intervencia. Lizdexamfetamín sa má vždy používať týmto spôsobom, v súlade so schválenou indikáciou.

Pre dospelú populáciu (pacienti vo veku 18 rokov alebo starší)

Livizux nie je indikovaný všetkým dospelým pacientom a rozhodnutie o užívaní lieku musí zohľadniť profil pacienta vrátane starostlivého zhodnotenia závažnosti a chronicity pacientových symptómov, potenciálu zneužívania, nesprávneho používania alebo diverzie a klinickej odpovede na akékoľvek predchádzajúce farmakoterapie ADHD.

U dospelých sa vyžaduje prítomnosť symptómov ADHD, ktoré existovali už v detstve a je potrebné spätne ich potvrdiť (podľa pacientovho zdravotného záznamu alebo, ak nie je k dispozícii, prostredníctvom vhodných a štruktúrovaných nástrojov alebo rozhovorov). Na základe klinického úsudku majú mať pacienti ADHD aspoň stredne ťažkej závažnosti, indikované aspoň stredne ťažkým funkčným poškodením v dvoch alebo viacerých prostrediach (napríklad sociálne, akademické a/alebo pracovné fungovanie) ovplyvňujúce niekoľko aspektov života jednotlivca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí zahájiť pod dohľadom odborníka na poruchy správania v dospelom, detskom a/alebo adolescentnom veku.

Vyšetrenie pred liečbou

Pred predpísaním lieku je potrebné vykonať vstupné vyšetrenie kardiovaskulárneho stavu pacienta, vrátane krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Komplexná anamnéza má dokumentovať súbežne podávané lieky, minulé a súčasné komorbidné zdravotné a psychické poruchy alebo symptómy, rodinnú anamnézu náhleho srdcového/nevysvetliteľného úmrtia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pre pediatrickú populáciu (pacienti vo veku 6 až 17 rokov)

Vyšetrenie pred liečbou má zahŕňať dôsledné zaznamenanie telesnej výšky a hmotnosti pred začiatkom liečby do rastového grafu (pozri časť 4.4).

Pre dospelú populáciu (pacienti vo veku 18 rokov alebo starší)

Vyšetrenie pred liečbou má zahŕňať dôsledné zaznamenanie telesnej hmotnosti pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4).

Rovnako ako pri iných stimulanciách, aj pred predpísaním Livizuxu sa má zvážiť potenciál zneužívania, nesprávneho užívania alebo diverzie (pozri časť 4.4).

Priebežné monitorovanie

- Psychický a kardiovaskulárny stav sa majú neustále monitorovať (pozri tiež časť 4.4).
- Krvný tlak a pulz sa majú zaznamenávať (u pediatrických pacientov do percentilového grafu) pri každej úprave dávky a najmenej každých šesť mesiacov.
- U dospelých sa má pravidelne zaznamenávať hmotnosť.
- Vznik *de novo* alebo zhoršenie existujúcich psychických porúch sa má sledovať pri každej úprave dávky a potom aspoň každých šesť mesiacov a pri každej kontrole.
- Pacienti majú byť sledovaní kvôli riziku diverzie, nesprávneho užívania a zneužívania Livizuxu.
- Pre pediatrickú populáciu (pacienti vo veku 6 až 17 rokov)
Výška, hmotnosť a chuť do jedla sa majú zaznamenávať aspoň raz za šesť mesiacov pomocou rastového grafu.

Dávkovanie

Dávkovanie sa má individualizovať podľa terapeutických potrieb a odpovede pacienta na liečbu. Na začiatku liečby Livizuxom je potrebná opatrná titrácia dávky.

Počiatočná dávka je 30 mg jedenkrát denne ráno.

Ak je podľa úsudku lekára vhodná nižšia počiatočná dávka, môžu pacienti začať liečbu dávkou 20 mg jedenkrát denne ráno.

Dávka sa môže zvyšovať o 10 mg alebo 20 mg v približne týždenných intervaloch.

Livizux 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 symptómy nezlepšia v priebehu 1 mesiaca po primeranej úprave dávky.

Ak dôjde k paradoxnému zhoršeniu symptómov alebo k iným netolerovateľným nežiaducim udalostiam, je potrebné znížiť dávkovanie alebo ukončiť liečbu.

Dlhodobé užívanie

Farmakologická liečba ADHD môže byť potrebná počas dlhšieho obdobia. Lekár, ktorý rozhoduje o dlhodobom užívaní Livizuxu (viac ako 12 mesiacov), má prehodnotiť užitočnosť tohto lieku aspoň raz ročne a zvážiť skúšobné obdobia bez liekov, aby posúdil fungovanie pacienta bez farmakoterapie, najlepšie počas prázdnin/pracovného voľna.

Dospelí

U dospievajúcich, ktorých symptómy pretrvávajú do dospelosti a ktorí preukázali jasný prínos liečby, môže byť vhodné pokračovať v liečbe až do dospelosti (pozri časti 4.4 a 5.1).

Deti do 6 rokov

Tento liek sa nemá podávať deťom mladším ako 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší ľudia

Údaje pre starších pacientov sú obmedzené; preto je potrebné dôkladné vyšetrenie pred liečbou a nepretržité sledovanie krvného tlaku a kardiovaskulárneho stavu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Klírens dexamfetamínu je u starších pacientov znížený, preto môže byť potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na znížený klírens u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (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.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Spôsob podávania

Livizux je určený na perorálne použitie. Tento liek sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Livizux je možné prehltnúť vcelku alebo kapsulu otvoriť a celý obsah vyprázdniť a zmiešať s kašovitým jedlom, ako je jogurt alebo rozmiešať v pohári vody alebo pomarančového džúsu. Ak sú v obsahu prítomné nejaké hrudky, možno ich v kašovitom jedle alebo tekutine rozbiť lyžicou. Obsah sa má miešať, kým sa obsah kapsuly úplne nerozpustí. Pacient má ihneď skonzumovať celú zmes kašovitého jedla alebo tekutiny; nemá sa skladovať. Účinná látka sa po dispergovaní úplne rozpustí; po spotrebovaní zmesi však môže v pohári alebo nádobe zostať povlak obsahujúci neaktívne zložky.

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

V prípade vynechania dávky možno v užívaní Livizuxu pokračovať nasledujúci deň. Popoludňajším dávkam sa treba vyhnúť kvôli nočnej nespavosti.

4.3 Kontraindikácie

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

- Súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO) alebo počas 14 dní po liečbe IMAO (môže dôjsť k hypertenznej kríze; pozri časť 4.5).
- Hypertyreóza alebo tyreotoxikóza.
- Stav agitovanosti.
- Symptomatické kardiovaskulárne ochorenie.
- Pokročilá artérioskleróza.
- Stredne závažná až závažná hypertenzia.
- Glaukóm.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zneužívanie a závislosť

Stimulanciá vrátane lisdexamfetamíniíum-dimezylátu majú potenciál pre zneužívanie, nesprávne užívanie, závislosť alebo diverziu na neterapeutické použitie, čo majú lekári zvážiť pri predpisovaní tohto lieku. Pacientom s anamnézou zneužívania návykových látok alebo závislosti sa majú stimulanciá predpisovať opatrne.

Riziko nesprávneho užívania môže byť pri použití u dospelých (najmä u mladých dospelých) vyššie ako u detí.

Zneužívanie amfetamínov môže viesť k tolerancii a psychickej závislosti s rôznym stupňom abnormálneho správania. Symptómy zneužívania amfetamínu môžu zahŕňať dermatózy, nespavosť, podráždenosť, hyperaktivitu, emočnú labilitu a psychózu. Hlásili sa abstinenčné príznaky ako únava a depresia.

Aby sa zabránilo zneužitiu, opatrovateľov a/alebo pacientov treba poučiť o správnom skladovaní a likvidácii nepoužitého lieku (napr. prostredníctvom priateľov a príbuzných).

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

Náhla smrť a preexistujúce štrukturálne srdcové abnormality alebo iné závažné srdcové problémy

Deti a dospievajúci: U detí a dospievajúcich, vrátane tých so štrukturálnymi srdcovými abnormalitami alebo inými závažnými srdcovými problémami, bola po užívaní stimulancií CNS hlásená náhla smrť. Aj keď niektoré závažné srdcové problémy môžu byť samy osebe spojené s vyšším rizikom náhlej smrti, stimulanciá sa vo všeobecnosti nemajú používať u detí alebo dospievajúcich so známymi závažnými štrukturálnymi srdcovými abnormalitami, kardiomyopatiou, závažnými poruchami srdcového rytmu alebo inými závažnými srdcovými problémami, ktoré môžu spôsobiť zvýšenú citlivosť voči sympatomimetickým účinkom stimulancia.

Dospelí: U dospelých, ktorí užívali na liečbu ADHD stimulanciá v obvyklých dávkach, bola hlásená náhla smrť, cievna mozgová príhoda a infarkt myokardu. Hoci úloha stimulancií v týchto prípadoch u dospelých nie je známa, u dospelých je väčšia pravdepodobnosť výskytu závažných štrukturálnych srdcových abnormalít, kardiomyopatie, závažných abnormalít srdcového rytmu, ischemickej choroby srdca alebo iných závažných srdcových problémov ako u detí. Dospelí s takýmito abnormalitami sa vo všeobecnosti nemajú liečiť stimulanciami.

Hypertenzia a iné kardiovaskulárne ochorenia

Stimulanciá spôsobujú mierne zvýšenie priemerného krvného tlaku (o 2 – 4 mmHg) a priemernej srdcovej frekvencie (o 3 – 6 tepov za minútu), pričom jednotlivci môžu mať aj väčšie zvýšenie. Aj keď sa neočakáva, že by samotné priemerné zmeny mali krátkodobé následky, všetkých pacientov treba sledovať kvôli zachyteniu väčších zmien srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov, u ktorých sa základný zdravotný stav môže zhoršiť zvýšením krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie, napríklad u pacientov s existujúcou hypertenziou, srdcovým zlyhávaním, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou.

Ukázalo sa, že u niektorých pacientov lisdexamfetamín predlžuje QT_c interval. Má sa teda používať s opatrnosťou u pacientov s predĺžením QT_c intervalu, u pacientov liečených liekmi ovplyvňujúcimi

QT_c interval alebo u pacientov so závažným existujúcim ochorením srdca alebo poruchami elektrolytov.

Použitie lizdexamfetamíndium-dimezylátu je kontraindikované u pacientov so symptomatickým kardiovaskulárnym ochorením, ako aj u pacientov so stredne závažnou až závažnou hypertenziou (pozri časť 4.3). Keďže prevalencia hypertenzie stúpa so zvyšujúcim sa vekom, počas liečby sa vyžaduje nepretržité sledovanie krvného tlaku a kardiovaskulárneho stavu (pozri časť 4.2).

Kardiomyopatia

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

Hodnotenie kardiovaskulárneho stavu pacientov liečených stimulanciami

U všetkých pacientov, u ktorých sa zvažuje liečba stimulanciami, je potrebné poznať podrobnú anamnézu (vrátane zhodnotenia rodinnej anamnézy náhlej smrti alebo ventrikulárnej arytmie) a fyzický stav, aby bolo možné posúdiť prítomnosť srdcového ochorenia a zabezpečiť ďalšie kardiologické vyšetrenie (napr. elektrokardiogram alebo echokardiogram), ak nálezy takéto ochorenie naznačujú. Pacienti, u ktorých sa počas liečby stimulanciami objavia symptómy, ako sú námahová bolesť na hrudníku, nevysvetliteľná synkopa alebo iné symptómy naznačujúce srdcové ochorenie, sa majú podrobiť okamžitému kardiologickému vyšetreniu.

Psychické nežiaduce udalosti

Preexistujúca psychóza

Podávanie stimulancií pacientom s existujúcimi psychotickými poruchami u nich môže zhoršiť symptómy porúch správania a myslenia.

Bipolárna choroba

Osobitná pozornosť sa má venovať používaniu stimulancií na liečbu pacientov s ADHD s komorbidnou bipolárnou poruchou kvôli obavám z možnej indukcie zmiešanej/manickej epizódy u takýchto pacientov. Pred začatím liečby stimulanciom sa majú pacienti s komorbidnými depresívnymi symptómami primerane vyšetriť, aby sa zistilo, či u nich existuje riziko bipolárnej poruchy; takýto skríning má zahŕňať podrobnú psychiatrickú anamnézu, vrátane rodinnej anamnézy samovrážd, bipolárnej poruchy a depresie.

Výskyt nových psychotických alebo manických symptómov

Psychotické alebo manické symptómy objavujúce sa počas liečby, ako sú napríklad halucinácie, bludné myslenie alebo mánia u detí a dospievajúcich bez predošlej anamnézy psychotických porúch alebo mánie, môžu byť spôsobené užívaním bežných dávok stimulancií. Ak sa takéto symptómy objavia, treba zvážiť možnú kauzálnu úlohu stimulancia a prerušenie liečby.

Agresivita

U detí a dospievajúcich s ADHD sa často pozoruje agresívne správanie alebo hostilita a boli hlásené aj v klinických skúšaníach a po uvedení na trh pri niektorých liekoch indikovaných na liečbu ADHD vrátane lizdexamfetamínu. Stimulancia môžu spôsobiť agresívne správanie alebo hostilitu. Pacientov, ktorí začínajú liečbu ADHD, je potrebné sledovať kvôli výskytu alebo zhoršeniu agresívneho správania alebo hostility.

Tiky

Bolo hlásené, že stimulancia zhoršujú motorické a vokálne tiky a Tourettov syndróm. Použitíu stimulačných liekov má preto predchádzať klinické vyšetrenie tikov a Tourettovho syndrómu u pacientov a ich rodín.

Dlhodobé potlačenie rastu (telesná výška a hmotnosť) u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov

Stimulancia sa spájajú so spomalením prírastku hmotnosti a znížením dosiahnutej výšky. Počas liečby stimulanciami 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 kontrolovanom skúšaní s pacientmi vo veku 6 až 17 rokov boli priemerné (SD, *standard deviation*, smerodajná odchýlka) zmeny telesnej hmotnosti po siedmich týždňoch -2,35 (2,084) kg pre lizdexamfetamín, +0,87 (1,102) kg pre placebo a -1,36 (1,552) kg pre metylfenidátium-chlorid.

Dlhodobý účinok na hmotnosť u dospelých (vo veku 18 rokov alebo starších)

Stimulanciá sa spájajú s chudnutím. Počas liečby stimulanciami je preto potrebné sledovať hmotnosť a u pacientov, ktorí chudnú, môže byť potrebné liečbu prerušiť.

Záchvaty

Existujú určité klinické dôkazy, že stimulanciá môžu znižovať konvulzívny prah u pacientov so záchvatmi v anamnéze, u pacientov s predchádzajúcimi abnormalitami EEG bez záchvatov a veľmi zriedkavo aj u pacientov bez záchvatov v anamnéze a bez predchádzajúceho EEG dôkazu záchvatov. V prípade výskytu nových alebo zhoršujúcich sa záchvatov sa má podávanie tohto lieku ukončiť.

Zrakové poruchy

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

Predpisovanie a výdaj

Z dôvodu minimalizácie rizika možného predávkovania pacienta, sa má predpísať alebo vydať najmenšie možné množstvo lizdexamfetamínu.

Používanie s inými sympatomimetikami

U pacientov, ktorí užívajú iné sympatomimetiká (pozri časť 4.5), sa má Livizux používať opatrne.

Použitie u dospelých

Ak nebolo ukončenie liečby u dospelievajúceho, ktorý dosiahol vek 18 rokov, úspešné, môže byť potrebné pokračovať v liečbe aj v dospelosti. Potreba ďalšej liečby takýchto dospelých sa má pravidelne prehodnocovať a vykonávať každoročne.

Pomocné látky

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

Obal tvrdej kapsuly Livizux 40 mg obsahuje azofarbivo alluru červenú AC (E129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibícia enzýmov

Lizdexamfetamíndium-dimezylát nebol *in vitro* inhibítorom hlavných ľudských izoforiem CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) v ľudských pečenevých mikrozomálnych suspenziách a nebol ani *in vitro* induktorom CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4/5 kultúry čerstvých ľudských hepatocytov. Lizdexamfetamíndium-dimezylát nebol *in vitro* substrátom 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 liečivami transportovanými pumpou P-gp.

Skúšanie lizdexamfetamíndium-dimezylátu *in vivo* u ľudí nevedlo k žiadnemu klinicky významnému účinku na farmakokinetiku liekov metabolizovaných CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 ani CYP3A.

Amfetamín

In vitro experimenty s ľudskými mikrozómami naznačujú malú inhibíciu CYP2D6 amfetamínom a malú inhibíciu CYP1A2, 2D6 a 3A4 jedným alebo viacerými metabolitmi. Hoci klinický význam tejto interakcie je pravdepodobne minimálny, je potrebné zvážiť podávanie liekov metabolizovaných týmito cestami.

Látky, ktorých hladiny v krvi môžu byť Livizuxom ovplyvnené

Guanfacín s predĺženým uvoľňovaním: V štúdií liekových interakcií vyvolalo podávanie guanfacínu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s lizdexamfetamínom 19 % zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií guanfacínu, 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 lizdexamfetamíndium-dimezylátu nepozoroval žiadny účinok na expozíciu dexamfetamínu.

Venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním: V štúdií liekových interakcií vyvolalo podanie 225 mg venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, substrátu CYP2D6, v kombinácii so 70 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu 9 % zníženie c_{max} a 17 % zníženie AUC pre primárny účinný metabolit 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} zmesi venlafaxínu a demetylvenlafaxínu. Neočakáva sa, že tieto malé zmeny budú klinicky významné. V tejto štúdii sa po súbežnom podávaní venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním a lizdexamfetamíndium-dimezylátu nepozoroval žiadny účinok na expozíciu dexamfetamínu.

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

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

Inhibítory monoaminoxidázy

Amfetamín sa nemá podávať počas podávania ani do 14 dní po podávaní inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO), pretože môže zvýšiť uvoľňovanie noradrenalínu a ďalších monoamínov. Môže to vyvolať 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).

Sérotonínerné lieky

V súvislosti s užívaním amfetamínov, ako je lizdexamfetamíndium-dimezylát, podávaných spolu so sérotonínernými liekmi, vrátane selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) sa vyskytoval sérotonínový syndróm zriedkavo. Hlásil sa aj v súvislosti s predávkovaním amfetamínmi, vrátane lizdexamfetamínu (pozri časť 4.9).

Látky, ktorých účinky môžu byť amfetamínmi znížené

Antihypertenzíva: Amfetamíny môžu znížiť účinnosť guanetidínu alebo iných antihypertenzív.

Látky, ktorých účinky môžu byť potencované amfetamínmi

Amfetamíny potencujú analgetický účinok narkotických analgetík.

Látky, ktoré môžu znižovať účinky amfetamínov

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

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

Uhličitan lítny: Uhličitan lítny môže inhibovať anorektické a stimulačné účinky amfetamínov.

Použitie s alkoholom

K dispozícii sú len obmedzené údaje o možnej interakcii s alkoholom.

Interakcie s liekmi/laboratórnymi testami

Amfetamíny môžu spôsobiť významné zvýšenie plazmatických hladín kortikosteroidov. Tento nárast je najvýraznejší vo večerných hodinách. Amfetamín môže interferovať so stanovením steroidov v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dexamfetamín, aktívny metabolit lizdexamfetamínu, prechádza placentou. Údaje z kohortového skúšania s celkovo približne 5 570 graviditami vystavenými amfetamínu v prvom trimestri nenaznačujú zvýšené riziko vrodených malformácií. Údaje z iného kohortového skúšania s približne 3 100 graviditami vystavenými amfetamínu počas prvých 20 týždňov tehotenstva naznačujú zvýšené riziko preeklampsie a predčasného pôrodu. U novorodencov vystavených amfetamínu počas tehotenstva sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky.

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

Lekár má s pacientkami vo fertilnom veku prediskutovať liečbu lizdexamfetamínom v kontexte novej gravidity alebo laktácie. Tento liek sa má podávať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Amfetamíny sa vylučujú do ľudského mlieka. Livizux sa nemá podávať počas dojčenia.

Fertilita

Účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu na fertilitu a skorý embryonálny vývin sa v reprodukčných štúdiách na zvieratách neskúmali. V štúdiu na potkanoch sa škodlivé účinky amfetamínu na fertilitu nepreukázali (pozri časť 5.3). Účinok lizdexamfetamínu na ľudskú fertilitu sa neskúmal.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Livizux môže spôsobiť závraty, ospalosť a poruchy videnia vrátane ťažkostí s akomodáciou a rozmazaného videnia. Môže to mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné na tieto možné účinky upozorniť a poučiť ich, že ak ich pociťujú, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným činnostiam, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe lizdexamfetamínom odrážajú najmä vedľajšie účinky bežne spájané s užívaním stimulancií. Medzi veľmi časté nežiaduce reakcie patria znížená chuť do jedla, nespavosť, sucho v ústach, bolesť hlavy u detí, dospievajúcich a dospelých, bolesť v hornej časti brucha u detí a zníženie telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza všetky nežiaduce reakcie na základe klinických skúšaní a spontánnych hlásení. Nasledujúce definície sa vzťahujú na terminológiu frekvencie, ktorá sa používa nižšie:

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 (z dostupných údajov).

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na základe klinických skúšaní a spontánných hlásení

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Deti (6 až 12 rokov)	Dospievajúci (13 až 17 rokov)	Dospelí
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Hypersenzitivita	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Psychické poruchy	*Nespavosť	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
	Agitácia	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
	Tik	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
	Halucinácie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Agresivita	Časté	Menej časté	Neznáme
	Zhoršenie Tourettevej poruchy	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
	Závrat	Časté	Časté	Časté
	Nepokoj	Menej časté	Časté	Časté
	Tras	Menej časté	Časté	Časté
	Spavosť	Časté	Časté	Menej časté
	Záchvat	Neznáme	Neznáme	Neznáme
	Dyskinézia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Menej časté	Neznáme	Menej časté
	Mydriáza	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté	Časté	Časté
	Palpitácie	Menej časté	Časté	Časté
	Predĺženie QT _c	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	Dyspnoe	Menej časté	Časté	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Deti (6 až 12 rokov)	Dospievajúci (13 až 17 rokov)	Dospelí
sústavy, hrudníka a mediastína				
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
	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Vracanie	Časté	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žľových ciest	*Eozinofilná hepatitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	Časté
	Urtikária	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 hrudi	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
	*Zníženie hmotnosti	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií*Nespavosť*

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

Zníženie telesnej hmotnosti

V 4-týždňovom kontrolovanom skúšaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu u detí vo veku 6 až 12 rokov bol priemerný úbytok hmotnosti od východiskovej hodnoty do koncového bodu 0,4 kg; 0,9 kg a 1,1 kg u pacientov, ktorí dostávali 30 mg, 50 mg a 70 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu v porovnaní s prírastkom hmotnosti 0,5 kg u pacientov užívajúcich 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 lizdexamfetamíndium-dimezylát počas 12 mesiacov, naznačuje, že kontinuálna liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje rýchlosť rastu stanovenú pomocou telesnej hmotnosti, ako preukázala vekom a pohlavím normalizovaná priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v percentile -13,4 za 1 rok. Priemerný percentil na začiatku skúšania (n = 271) bol 60,9 a po 12 mesiacoch (n = 146) 47,2.

V 4-týždňovom kontrolovanom skúšaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol priemerný úbytok hmotnosti od východiskovej hodnoty do koncového bodu 1,2 kg; 1,9 kg a 2,3 kg u pacientov, ktorí dostávali 30 mg, 50 mg a 70 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu v porovnaní s prírastkom hmotnosti 0,9 kg u pacientov užívajúcich placebo. Starostlivé sledovanie hmotnosti u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov, ktorí dostávali lizdexamfetamíndium-dimezylát počas 12 mesiacov, naznačuje, že nepretržitá liečba (t. j. liečba počas 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje rýchlosť rastu stanovenú pomocou telesnej hmotnosti, ako preukázala vekom a pohlavím

normalizovaná priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v percentile -6,5 za 1 rok. Priemerný percentil na začiatku štúdie (n = 265) bol 66,0 a po 12 mesiacoch (n = 156) 61,5.

Starostlivé sledovanie hmotnosti u detí a dospievajúcich (vo veku 6 – 17 rokov), ktorí dostávali lizdexamfetamíndium-dimezylát počas dvoch rokov, naznačuje, že stabilná liečba (t. j. liečba počas 7 dní v týždni počas dvoch rokov) vedie k spomaleniu rastu stanoveného pomocou telesnej hmotnosti. U detí a dospievajúcich bol priemerný hmotnostný percentil a štandardná odchýlka (SD) na začiatku (n = 314) 65,4 (SD 27,11) a po 24 mesiacoch (104. týždeň, n = 189) 48,2 (SD 29,94). Vekom a pohlavím normalizovaná priemerná zmena percentilu oproti východiskovej hodnote za 2 roky bola -16,9 (SD 17,33).

V kontrolovanom klinickom skúšaní lizdexamfetamínu u detí vo veku 4 až 5 rokov, ktoré dostávali 5 – 30 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu, sa po 6 týždňoch sledovania nezaznamenali žiadne klinicky významné zmeny hmotnosti oproti východiskovej hodnote. Starostlivé sledovanie hmotnosti u detí vo veku 4 až 5 rokov, ktoré dostávali lizdexamfetamín počas 12 mesiacov v otvorenom predĺženom skúšaní naznačuje, že nepretržitá liečba (t. j. liečba 7 dní v týždni počas celého roka) spomaľuje rýchlosť rastu stanovenú pomocou telesnej hmotnosti, ako preukázala vekom a pohlavím normalizovaná priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v percentile -17,92 (SD = 13,767) za 1 rok. Priemerný percentil na začiatku štúdie (n = 113) bol 66,51 (SD = 25,173) a po 12 mesiacoch (n = 69) 47,45 (SD = 26,144).

Eozinofilná hepatitída

V klinických skúšaniach neboli hlásené žiadne prípady.

Angioedém

V klinických skúšaniach neboli hlásené žiadne prípady.

Stevensov-Johnsonov syndróm

V klinických skúšaniach 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 predávkovaných pacientov sa má zväziť predĺžené uvoľňovanie dexamfetamínu po podaní tohto lieku.

Prejavy akútneho predávkovania amfetamínmi zahŕňajú nepokoj, tras, hyperreflexiu, zrýchlené dýchanie, zmätenosť, útočnosť, halucinácie, panické stavy, hyperpyrexia a rabdomyolýzu. Po stimulácii centrálného nervového systému zvyčajne nasleduje únava a depresia. Kardiovaskulárne účinky zahŕňajú arytmiu, hypertenziu alebo hypotenziu a obehový kolaps. Gastrointestinálne symptómy zahŕňajú nauzeu, vracanie, hnačku a kŕče v bruchu. Fatálnej otrave zvyčajne predchádzajú kŕče a kóma.

Na predávkovanie amfetamínmi neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba akútnej intoxikácie amfetamínmi je prevažne symptomatická a zahŕňa výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia, podanie preháňadiel a sedáciu.

Lizdexamfetamín a dexamfetamín nie sú dialyzovateľné.

V prípade predávkovania amfetamínmi sa poraďte s Národným toxikologickým informačným centrom, ktoré vám poskytne poradenstvo, alebo liečte podľa klinického obrazu. Pri liečbe predávkovaných pacientov sa má zväziť predĺžené trvanie účinku amfetamínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychostimulancia, látky používané pri ADHD a nootropiká, centrálne pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA12.

Mechanizmus účinku

Lizdexamfetamíndium-dimezylát je farmakologicky neaktívne proliečivo. Po perorálnom podaní sa lizdexamfetamín rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a hydrolyzuje sa predovšetkým erytrocytmi na dexamfetamín, ktorý je zodpovedný za účinok lieku.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

V klinických skúšaniach vykonaných u detí a dospelých pretrvávali účinky lizdexamfetamíndium-dimezylátu pri užívaní lieku jedenkrát denne ráno u detí 13 hodín od podania a u dospelých 14 hodín.

Pediatrická populácia

Tristotridsaťšesť pacientov vo veku 6 – 17 rokov bolo hodnotených v pivotnom európskom skúšaní fázy 3 SPD489-325. V tomto sedemtyždňovom randomizovanom dvojito zaslepenom, dávkovo optimalizovanom, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovanom skúšaní preukázal lizdexamfetamíndium-dimezylát významne vyššiu účinnosť ako placebo.

Hodnotiaca stupnica ADHD (ADHD Rating Scale) je meradlom základných symptómov ADHD. U pacientov liečených lizdexamfetamíndium-dimezylátom bolo priemerné zníženie celkového skóre ADHD-RS-IV upravené podľa placeba oproti východiskovej hodnote 18,6 ($p < 0,001$). Pri každej návšteve lekára počas liečby, ako aj na konci skúšania, bolo percento účastníkov, ktorí splnili vopred definované kritériá odpovede (zníženie celkového skóre ADHD-RS-IV o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote a hodnota CGI-I 1 alebo 2), významne vyššie ($p < 0,001$) pre lizdexamfetamíndium-dimezylát v porovnaní s placebom. Cieľový ukazovateľ tohto skúšania je definovaný v tabuľke 2. Výsledky boli významne vyššie pre lizdexamfetamíndium-dimezylát v porovnaní s placebom aj keď sa hodnotili jednotlivé zložky kritérií odpovede. Okrem toho, priemerné skóre symptómov ADHD po prerušení liečby nepresiahlo východiskové skóre pred liečbou, čo naznačuje, že nedošlo k žiadnemu rebound fenoménu.

Klinické skúšania preukázali, že lizdexamfetamíndium-dimezylát okrem zlepšenia symptómov významne zlepšuje aj funkčné výsledky. Konkrétne v skúšaní SPD489-325 75,0 % účastníkov užívajúcich lizdexamfetamín vykázalo zlepšenie (definované ako „veľmi veľké zlepšenie“ alebo „veľké zlepšenie“) na hodnotiacej škále klinického globálneho dojmu - zlepšenie (CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*) v porovnaní so 14,2 % pri placebe ($p < 0,001$).

Lizdexamfetamíndium-dimezylát preukázal významné zlepšenie študijných výsledkov detí, ktoré bolo stanovené pomocou nástroja Kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health Related Quality of life*), oblasti výsledkov (*Achievement Domain*) rodičovského formulára pre hlásenie profilu zdravia a choroby dieťaťa (CHIP-CE:PRF, *Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child*

Edition). Lisdexamfetamíndium-dimezylát preukázal významné zlepšenie oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (lisdexamfetamíndium-dimezylát: 9,4 oproti placebo -1,1) s priemerným rozdielom medzi dvoma liečebnými skupinami 10,5 ($p < 0,001$).

Tabuľka 2: Výsledky skúšania SPD489-325 v koncovom bode¹ (úplný analytický súbor)

	Lisdexamfetamíndium-dimezylát	Placebo	Metylfenidátium-chlorid
Zmena v celkovom skóre ADHD-RS-IV			
Priemer metódou najmenších štvorcov	-24,3	-5,7	-18,7
Veľkosť účinku (oproti placebo)	1,804	N/A	1,263
Hodnota p (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
ADHD-RS-IV respondéri			
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
Hodnota p (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
CGI-I respondéri			
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
Hodnota p (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001
Zmena v oblasti výsledkov CHIP-CE: PRF			
Priemer metódou najmenších štvorcov	9,4	-1,1	6,4
Veľkosť účinku (oproti placebo)	1,280	N/A	0,912
Hodnota p (oproti placebo)	< 0,001	N/A	< 0,001

¹ Koncový bod = posledná návšteva v liečebnom období uskutočnená po začiatkovej návšteve obdobia optimalizácie dávky alebo udržiavania dávky (1. – 7. návšteva) s platnou hodnotou

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

³ Zlepšenie („veľmi veľké zlepšenie“ alebo „veľké zlepšenie“)

Podobné výsledky pre celkové skóre ADHD-RS a CGI-I boli zistené v dvoch placebom kontrolovaných skúšaní, jednom u detí ($n = 297$) a druhom u dospelých ($n = 314$), oba boli uskutočnené v Spojených štátoch.

U detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov ($n = 267$), ktorí splnili kritériá DSM-IV pre ADHD a mali aj nedostatočnú odpoveď na liečbu metylfenidátom, bolo vykonané dvojito zaslepené, randomizované, aktívnym komparátorom kontrolované skúšanie optimalizácie dávky. V tomto deväťtýždňovom skúšaní boli pacienti randomizovaní (1:1) na dennú rannú dávku lisdexamfetamíndium-dimezylátu (30, 50 alebo 70 mg/deň) alebo atomoxetínu (dávkového podľa telesnej hmotnosti pacienta až do 100 mg). Počas 4-týždňového obdobia optimalizácie dávky boli pacienti titrovaní, kým sa na základe nežiaducich udalostí vyvolaných liečbou a klinického posúdenia nedosiahla optimálna dávka. Pacienti liečení lisdexamfetamíndium-dimezylátom mali v porovnaní s pacientmi liečenými atomoxetínom kratší čas do prvej odpovede (medián 13,0 oproti 21,0 dňom, v uvedenom poradí; $p = 0,003$), kde odpoveď bola definovaná ako skóre CGI-I 1 (veľmi veľké zlepšenie) alebo 2 (veľké zlepšenie) pri ktorejkoľvek návšteve dvojito zaslepenej liečby. V rámci všetkých návštev dvojito zaslepenej liečby bol podiel respondentov v skupine s lisdexamfetamíndium-dimezylátom konzistentne vyšší ako podiel pacientov s odpoveďou v skupine s atomoxetínom. Rozdiel sa pohyboval od 16 do 24 percentuálnych bodov. Na konci skúšania boli zmeny priemerov najmenších štvorcov celkového skóre ADHD-RS-IV oproti východiskovej hodnote -26,1 pre lisdexamfetamíndium-dimezylát a -19,7 pre atomoxetín, s rozdielom medzi skupinami -6,4.

U dospelých s ADHD vo veku 13 – 17 rokov boli vykonané dve dvojito zaslepené, aktívnym komparátorom kontrolované skúšania s paralelnými skupinami (OROS-MPH [metylfenidát]). Obe skúšania zahŕňali aj referenčnú skupinu s placebom. 8-týždňové skúšanie optimalizácie dávky

(SPD489-405) malo 5-týždňové obdobie optimalizácie dávky a 3-týždňové obdobie udržiavacej dávky. Počas obdobia optimalizácie dávky boli účastníci titrovaní raz týždenne na základe nežiaducich udalostí vyvolaných liečbou (TEAE, *treatment emergent adverse events*) a klinickej odpovede na optimálnu dávku 30, 50 alebo 70 mg/deň (pre účastníkov SPD489) alebo 18, 36, 54 alebo 72 mg/deň (pre účastníkov OROS-MPH), ktorá bola zachovaná počas 3-týždňového obdobia udržiavacej dávky. Priemerné dávky v koncovom bode boli 57,9 mg pre SPD489 a 55,8 mg pre OROS-MPH. V tomto skúšaní sa v 8. týždni zistilo, že ani SPD489, ani OROS MPH neboli štatisticky superiórne voči druhému lieku. 6-týždňové skúšanie s fixnou dávkou (SPD489-406) malo 4-týždňové obdobie povinnej titrácie dávky a 2-týždňové obdobie udržiavacej dávky. Zistilo sa, že pri najvyšších dávkach SPD489 (70 mg) a OROS MPH (72 mg) bola liečba SPD489 superiórna voči OROS MPH, čo bolo stanovené pomocou primárnej analýzy účinnosti (zmena celkového skóre ADHD-RS v 6. týždni oproti východiskovým hodnotám), ako aj kľúčovou sekundárnou analýzou účinnosti (zmena oproti východiskovým hodnotám pri poslednej návšteve skúšania pomocou CGI-I) (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Zmena celkového skóre ADHD-RS-IV oproti východiskovým hodnotám a CGI-I v koncovom bode (úplný analytický súbor)

SPD489-405	Primárny ADHD-RS-IV v 8. týždni		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Východiskové celkové skóre	N Priemer (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Zmena v 8. týždni oproti východiskovej hodnote	N LS priemer (SE) ^[a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)
	Rozdiel medzi lizdexamfetamínom a OROS-MPH	LS priemer (SE) ^[a] (95 % CI) ^[a] Veľkosť účinku ^[b] Hodnota p	NA	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	NA
	Rozdiel medzi liečivom a placebom	LS priemer (SE) ^[a] (95 % CI) ^[a] Veľkosť účinku ^[b] Hodnota p	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 cieľový ukazovateľ CGI-I				
	Analyzované subjekty (n)		89	178	184
	Zlepšené (%) ^[c]		31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
	Nezlepšené (%) ^[d]		58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
	Lizdexamfetamín oproti OROS-MPH ^[e] Liečivo oproti placebu ^[e]		NA NA	0,6165 < 0,0001	NA < 0,0001
SPD489-406	Primárny ADHD-RS-IV v 6. týždni		Placebo	SPD489	OROS-MPH
	Východiskové celkové skóre	N Priemer (SE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Zmena v 6. týždni oproti východiskovej hodnote	N LS priemer (SE) ^[a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)
	Rozdiel medzi lizdexamfetamínom a OROS-MPH	LS priemer (SE) ^[a] (95 % CI) ^[a] Veľkosť účinku ^[b] Hodnota p	NA	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	NA
	Rozdiel medzi liečivom a placebom	LS priemer (SE) ^[a] (95 % CI) ^[a] Veľkosť účinku ^[b] Hodnota p	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 cieľový ukazovateľ CGI-I				
	Analyzované subjekty (n)		106	210	216
	Zlepšené (%) ^[c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
	Nezlepšené (%) ^[d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
	Lizdexamfetamín oproti OROS-MPH ^[e] Liečivo oproti placebu ^[e]		NA NA	0,0188 < 0,0001	NA 0,0002

^[a] Z modelu zmiešaných účinkov pre opakované merania (MMRM, *mixed effects model for repeated measures*), ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, nominálnu návštevu, interakciu liečebnej skupiny s návštevou ako faktory, celkové východiskové skóre

ADHD-RS-IV ako kovariát a úpravu interakcie východiskového celkové 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 najmenších štvorcov, vydelený odhadovanou štandardnou odchýlkou z neštruktúrovanej kovariančnej matice.

^[c] Kategória „Zlepšené“ zahŕňa odpovede „veľmi veľké zlepšenie“ a „veľké zlepšenie“.

^[d] Kategória „Nezlepšené“ zahŕňa odpovede „minimálne zlepšenie“, „žiadna zmena“, „minimálne zhoršenie“, „veľké zhoršenie“ a „veľmi veľké zhoršenie“.

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

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

Do 2-ročného otvoreného skúšania bezpečnosti vykonaného u detí a dospelých (vo veku 6 – 17 rokov) s ADHD bolo zaradených 314 pacientov. Skúšanie dokončilo 191 z nich.

Okrem toho sa udržanie účinku preukázalo v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom skúšaní vysadenia liečby vykonanom 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 lizdexamfetamíndium-dimezylátom počas predĺženého obdobia (najmenej 26 týždňov) pred vstupom do 6-týždňového randomizovaného obdobia vysadenia liečby. Vhodní pacienti boli randomizovaní na pokračovanie v užívaní optimalizovanej dávky lizdexamfetamíndium-dimezylátu alebo na prechod na placebo. Počas 6-týždňovej dvojito zaslepenej fázy boli pacienti sledovaní kvôli prejavom relapsu (zlyhanie liečby). Zlyhanie liečby bolo definované ako $\geq 50\%$ zvýšenie (zhoršenie) celkového skóre ADHD-RS a ≥ 2 -bodové zvýšenie skóre CGI-S v porovnaní so skóre pri vstupe do dvojito zaslepenej fázy randomizovaného vysadenia liečby. Zlyhanie liečby bolo signifikantne nižšie ($p < 0,001$) u účastníkov s lizdexamfetamíndium-dimezylátom (15,8 %) v porovnaní s placebom (67,5 %). U väčšiny účastníkov (70,3 %), u ktorých liečba zlyhala bez ohľadu na liečbu, sa symptómy ADHD zhoršili pri návšteve alebo pred návštevou v 2. týždni po randomizácii.

U predškolských detí s ADHD vo veku 4 až 5 rokov bolo vykonané skúšanie bezpečnosti a účinnosti s fixnou dávkou. Účastníci boli randomizovaní v pomere 5:5:5:5:6 na lizdexamfetamíndium-dimezylát (sila dávky 5, 10, 20, 30 mg) alebo placebo (pozri tiež časť 5.2). Dvojito zaslepené hodnotiace obdobie trvalo 6 týždňov. V tomto skúšaní boli u účastníkov užívajúcich lizdexamfetamín najčastejšie hlásené TEAE znížená chuť do jedla (13,7 % účastníkov), podráždenosť (9,6 % účastníkov) a afektívna labilita a kašeľ (každé po 4,8 % účastníkov). V 52-týždňovom otvorenom skúšaní bola najčastejšou TEAE znížená chuť do jedla (15,9 %) (pozri časť 4.8).

Dospelá populácia

Účinnosť lizdexamfetamínu v liečbe dospelých, ktorí spĺňali kritériá DSM-IV-TR pre ADHD, sa preukázala v štyroch kontrolovaných skúšaniach, do ktorých bolo zaradených 846 pacientov.

Skúšanie 1 bolo dvojito zaslepené, randomizované placebom kontrolované skúšanie s paralelnými skupinami vykonané u dospelých (n = 420). V tomto 4-týždňovom skúšaní boli pacienti randomizovaní do liečebných skupín s fixnou dávkou a dostávali konečné dávky 30, 50 alebo 70 mg lizdexamfetamínu alebo placebo. Všetci účastníci, ktorí dostávali lizdexamfetamín, začali počas prvého týždňa liečby dávkou 30 mg. Účastníkom zaradeným do skupín s dávkou 50 a 70 mg sa titrovalo po 20 mg týždenne, kým nedosiahli svoju určenú dávku. Signifikantné zlepšenie symptómov ADHD na základe hodnotenia skúšajúceho používajúceho hodnotiacu stupnicu ADHD celkové skóre symptómov pre dospelých (ADHD-RS) sa v koncovom bode pozorovalo pri všetkých dávkach lizdexamfetamínu v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Liečba lizdexamfetamínom v porovnaní s placebom významne znížila stupeň funkčného poškodenia, ktoré bolo stanovené zlepšením na hodnotiacej škále klinického globálneho dojmu - zlepšenia (CGI-I).

Tabuľka 4: Zmena celkové skóre ADHD-RS symptómov pre dospelých oproti východiskovým hodnotám v koncovom bode¹ (úplný analytický súbor)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Východiskové celkové skóre	N	62	115	117	120
	Priemer (SD)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Zmena oproti	N	62	115	117	120

východiskovým hodnotám v koncovom bode	LS priemer (SE)	-8,2 (1,43)	-16,2 (1,06)	-17,4 (1,05)	-18,6 (1,03)
Rozdiel upravený placebom	LS priemer (95 % CI) Hodnota p	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, za ktorý sa získalo platné celkové skóre ADHD-RS-IV.

Poznámka: Dunnettov test sa použil na konštrukciu CI a hodnôt p; hodnoty p sú upravené hodnoty p a majú sa porovnávať s kritickým alfa 0,05.

LS = najmenšie štvorce; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba.

Skúšanie 2 bolo 10-týždňové dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie vykonané na vyhodnotenie zmien v správaní spojenom s exekutívnymi funkciami, kľúčových výsledkov kvality života a symptómov ADHD u dospelých s ADHD a klinicky významnou poruchou exekutívnych funkcií. Do skúšania boli zaradení dospelí vo veku 18 až 55 rokov ($n = 161$), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre ADHD, hodnotené ako celkového skóre ≥ 65 na škále hodnotenia exekutívnych funkcií – verzia pre dospelých (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Adult*, BRIEF-A) globálny exekutívny kompozit (*Global Executive Composite*, GEC) T-skóre podľa hlásenia subjektu a skóre ≥ 28 podľa ADHD-RS symptómov pre dospelých pri návšteve na začiatku liečby. V 10. týždni bolo priemerné BRIEF-A GEC T-skóre hlásené subjektom 68,3 v skupine s placebom a 57,2 v skupine SPD489, čo predstavuje priemerné zmeny LS oproti východiskovej hodnote -11,1 a -22,3, v uvedenom poradí. Veľkosť účinku bola 0,74 v prospech skupiny SPD489. Rozdiel v priemernej zmene LS z východiskovej hodnoty do 10. týždňa (-11,2) bol významne lepší v skupine s lisdexamfetamínom v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$). Sekundárne merania účinnosti *Adult ADHD Impact Module* (AIM-A), ADHD-RS symptómov pre dospelých, CGI-I a ADHD Index T-skóre Connersovej škály hodnotenia ADHD u dospelých – Pozorovateľ: krátka verzia (*Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version*, CAARS-O:S) boli všetky významne lepšie v skupine s lisdexamfetamínom v porovnaní s placebom.

Skúšanie 3 bolo multicentrové randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, skrížené skúšanie. Toto skúšanie lisdexamfetamínu bolo navrhnuté tak, aby simulovalo pracovné prostredie a zúčastnilo sa ho 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 skupín:

- 1) lisdexamfetamín (optimalizovaná dávka) nasledovaný placebom, každý počas jedného týždňa alebo
- 2) placebo nasledované lisdexamfetamínom každý počas jedného týždňa.

Hodnotenia účinnosti sa uskutočňovali na konci každého týždňa pomocou merania výkonnosti pre permanentný produkt (*Permanent Product Measure of Performance*, PERMP). PERMP je matematický test prispôbený zručnostiam, ktorým sa meria pozornosť pri ADHD. Liečba lisdexamfetamínom viedla v porovnaní s placebom k štatisticky významnému zlepšeniu pozornosti vo všetkých časových bodoch po podaní dávky, merané priemernými celkovými skóre PERMP v priebehu jedného hodnotiaceho dňa, ako aj v každom meraní časovom bode. Hodnotenia PERMP sa robili pred dávkou (-0,5 hodiny) a 2, 4, 8, 10, 12 a 14 hodín po dávke.

Skúšanie 4 skúmalo udržanie účinnosti. Toto skúšanie bolo dvojito zaslepené, placebom kontrolované, randomizované skúšanie s dizajnom vysadenia liečby, do ktorého boli zaradení dospelí vo veku 18 až 55 rokov ($n = 123$), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre ADHD. Pri vstupe do štúdie museli mať účastníci zdokumentovanú liečbu lisdexamfetamínom po dobu minimálne 6 mesiacov a museli preukázať odpoveď na liečbu definovanú ako $CGIS \leq 3$ a celkovým skóre na ADHD-RS symptómov pre dospelých < 22 . Celkové skóre ADHD-RS symptómov pre dospelých je meradlom základných symptómov ADHD. Účastníci, ktorí si v 3. týždni otvorenej liečebnej fázy ($n = 116$) udržali odpoveď na liečbu, mohli vstúpiť do dvojito zaslepenej randomizovanej fázy vysadenia liečby a dostali svoju vstupnú dávku lisdexamfetamínu ($n = 56$) alebo placebo ($n = 60$). Udržanie účinnosti u účastníkov liečených lisdexamfetamínom sa preukázalo signifikantne nižším podielom zlyhania liečby ($< 9\%$) v porovnaní s účastníkmi, ktorí v dvojito zaslepenej randomizovanej fáze vysadenia liečby dostávali placebo (75 %). Zlyhanie liečby bolo definované ako $\geq 50\%$ zvýšenie (zhoršenie) celkového skóre

ADHD-RS symptómov pre dospelých a zvýšenie skóre CGI-S o ≥ 2 body v porovnaní so skóre pri vstupe do dvojito zaslepenej fázy randomizovaného vysadenia liečby.

Skúšania potenciálu zneužívania lieku

V skúšaní potenciálu zneužívania lieku u ľudí sa podávali ekvivalentné perorálne dávky 100 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu a 40 mg dexamfetamínium-sulfátu s okamžitým uvoľňovaním účastníkom s anamnézou zneužívania návykových látok, 100 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu vyvolalo významne nižšie subjektívne odpovede na stupnici „pôžitok z lieku“ (*Drug Liking Effects*, primárny cieľový ukazovateľ) v porovnaní s 40 mg dexamfetamínu s okamžitým uvoľňovaním. Perorálne podanie 150 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu však vyvolalo zvýšenie pozitívnych subjektívnych odpovedí na tejto škále, čo bolo porovnateľné s pozitívnymi subjektívnymi odpoveďami vyvolanými 40 mg perorálneho dexamfetamínu s okamžitým uvoľňovaním a 200 mg dietylpropiónu.

Intravenózne podanie 50 mg lizdexamfetamíndium-dimezylátu osobám s anamnézou zneužívania návykových látok vyvolalo pozitívne subjektívne odpovede na stupniciach merajúcich „pôžitok z lieku“, „eufóriu“, „účinky amfetamínu“ a „účinky benzedrínu“, ktoré boli väčšie ako placebo, ale menšie ako účinky vyvolané ekvivalentnou dávkou (20 mg) intravenózneho dexamfetamínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lizdexamfetamíndium-dimezylát sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu zdravých dospelých a detí (6 až 12 rokov) s ADHD, pričom sa predpokladá, že tento proces je sprostredkovaný vysokokapacitným transportérom PEPT1.

Jedlo neovplyvňuje pozorované AUC a $c_{\max}$ dexamfetamínu u zdravých dospelých po jednorazovom perorálnom podaní 70 mg kapsuly lizdexamfetamíndium-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 lizdexamfetamíndium-dimezylátu vo forme roztoku a neporušených kapsúl ekvivalentné.

Distribúcia

U 18 detí (6 až 12 rokov) s ADHD bol $t_{\max}$ dexamfetamínu približne 3,5 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu v dávke 30 mg, 50 mg alebo 70 mg po 8-hodinovom nočnom hladovaní. $t_{\max}$ lizdexamfetamíndium-dimezylátu bol približne 1 hodina. Po jednorazovom perorálnom podaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu v rozsahu dávok 30 mg až 70 mg deťom vo veku 6 až 12 rokov bola stanovená lineárna farmakokinetika dexamfetamínu. AUC a $c_{\max}$ dexamfetamínu normalizované na telesnú hmotnosť/dávku boli 7. deň po dávke lizdexamfetamínu 70 mg/deň počas 7 dní o 22 % a 12 % nižšie u dospelých žien ako u mužov. Hodnoty AUC a $c_{\max}$ normalizované na telesnú hmotnosť/dávku boli po jednorazových dávkach 30 mg až 70 mg u dievčat a chlapcov rovnaké.

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

Biotransformácia

Lizdexamfetamíndium-dimezylát sa konvertuje na dexamfetamín a L-lyzín, k čomu dochádza metabolizmom v krvi, predovšetkým v dôsledku hydrolytickej aktivity erytrocytov. Erytrocyty majú vysokú kapacitu metabolizmu lizdexamfetamínu, keďže údaje *in vitro* preukázali, že k výraznej hydrolýze dochádza aj pri nízkych hladinách hematokritu. Lizdexamfetamín nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450.

Amfetamín sa oxiduje v polohe 4 benzénového jadra za vzniku 4-hydroxyamfetamínu alebo na uhlíkoch α alebo β bočného reťazca za vzniku alfa-hydroxyamfetamínu alebo norefedrínu. Norefedrín aj 4-hydroxyamfetamín sú aktívne metabolity a každý z nich sa následne oxiduje za vzniku 4-hydroxy-norefedrínu. Alfa-hydroxyamfetamín podlieha deaminácii za vzniku fenylacetónu, z ktorého sa nakoniec tvorí kyselina benzoová a jej glukuronid a glycinový konjugát, kyselina hipurová. Hoci

enzýmy zapojené do metabolizmu amfetamínu neboli jasne definované, je známe, že na tvorbe 4-hydroxyamfetamínu sa podieľa CYP2D6.

Eliminácia

Po perorálnom podaní 70 mg dávky rádioaktívne značeného lizdexamfetamíndium-dimezylátu 6 zdravým jedincom sa počas 120 hodín približne 96 % rádioaktivity perorálnej dávky zistilo v moči a iba 0,3 % v stolici. Z rádioaktivity zistenej v moči náležalo 42 % dávky amfetamínu, 25 % kyseline hipurovej a 2 % intaktnému lizdexamfetamínu. Plazmatické koncentrácie nekonvertovaného lizdexamfetamínu sú nízke a prechodné, zvyčajne sa už po 8 hodinách od podania nedajú stanoviť. V skúšaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu u dobrovoľníkov bol plazmatický eliminačný polčas lizdexamfetamínu zvyčajne v priemere kratší ako jedna hodina. Polčas dexamfetamínu je 11 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika dexamfetamínu, hodnotená podľa klírensu, je po úprave na telesnú hmotnosť u detí (vo veku 6 až 12 rokov) a dospievajúcich pacientov (vo veku 13 až 17 rokov) s ADHD a zdravých dospelých dobrovoľníkov podobná.

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

Formálne farmakokinetické štúdie zamerané na rasu sa nevykonali. O vplyve etnickej príslušnosti na farmakokinetiku lizdexamfetamínu nie sú žiadne dôkazy.

Vo farmakokinetickom skúšaní so 40 účastníkmi (8 účastníkov v každej z piatich skupín podľa funkcie obličiek: normálne, mierne poškodenie, stredne závažné poškodenie, závažné poškodenie a konečné štádium ochorenia obličiek) sa klírens dexamfetamínu znížil z 0,7 l/h/kg u normálnych účastníkov na 0,4 l/h/kg u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 30 ml/min).

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že priemerná rovnovážna expozícia dexamfetamínu bola približne o 44 % vyššia u pediatrických pacientov vo veku 4 až 5 rokov v porovnaní s pediatrickou populáciou pacientov vo veku 6 až 11 rokov, ktorí dostávali rovnakú dávku (30 mg/deň).

V skúšaní so 47 účastníkmi vo veku 55 rokov alebo starších bol klírens dexamfetamínu u osôb vo veku 55 až 74 rokov približne 0,7 l/h/kg a 0,55 l/h/kg u osôb vo veku ≥ 75 rokov. Je teda mierne znížený v porovnaní s mladšími dospelými (približne 1 l/h/kg u osôb vo veku 18 až 45 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie potenciálu zneužívania naznačujú, že lizdexamfetamíndium-dimezylát môže u potkanov a opíc vyvolať subjektívne účinky, ktoré sú podobné účinkom stimulancia CNS dexamfetamínu, ale ktoré majú oneskorený nástup a sú prechodné, zatiaľ čo odmeňujúce účinky stanovené v štúdiách so samopodávaním sú nižšie ako pre metylfenidát alebo kokaín.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli zistené hlavne zmeny v správaní, ako napríklad zvýšená aktivita typická pre podávanie stimulancií, s pridruženým znížením prírastku telesnej hmotnosti, miery rastu a príjmu potravy, ktoré sa považujú za dôsledok prehnanej farmakologickej odpovede.

Lizdexamfetamíndium-dimezylát nevykazoval genotoxicitu *in vitro* v Amesovom teste a v testovaní na myších lymfómových bunkách ani *in vivo* v mikronukleovom teste kostnej drene u myší. Štúdie karcinogenity lizdexamfetamíndium-dimezylátu sa neuskutočnili. V štúdiách, v ktorých sa podával D-, L-amfetamín (pomer enantiomérov 1:1) myšiam a potkanom v potrave počas 2 rokov v dávkach do 30 mg/kg/deň u samcov myší, 19 mg/kg/deň u samíc myší a 5 mg/kg/deň u samcov a samíc potkanov, sa nenašli žiadne dôkazy o karcinogenite.

Lizdexamfetamíndium-dimezylát podávaný perorálne gravidným potkanom v dávkach do 40 mg/kg/deň a králikom v dávkach do 120 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na embryofetálny vývin ani prežitie.

Po opakovanom podávaní lizdexamfetamíndium-dimezylátu juvenilným potkanom a psom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na vývin nervového systému ani reprodukčnú funkciu.

Ukázalo sa, že akútne podanie vysokých dávok amfetamínu (D- alebo D-,L-) spôsobuje u hlodavcov dlhotrvajúce neurotoxické účinky vrátane ireverzibilného poškodenia nervových vlákien. V definitívnych štúdiách toxicity lizdexamfetamíndium-dimezylátu u mláďat potkanov a psov však neboli nežiaduce zmeny centrálneho nervového systému zjavné. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Amfetamín (pomer D- k L- enantioméru 3:1) v dávkach do 20 mg/kg/deň neovplyvnil nepriaznivo fertilitu ani skorý embryonálny vývin potkanov.

Množstvo štúdií na hlodavcoch naznačuje, že prenatálna alebo skorá postnatálna expozícia amfetamínu (D- alebo D-,L-) v dávkach podobných tým, ktoré sa používajú klinicky, môže viesť k dlhodobým neurochemickým zmenám a zmenám správania. Medzi hlásené behaviorálne účinky patria poruchy učenia a pamäti, zmenená lokomotorická aktivita a zmeny v sexuálnych funkciách. Pre lizdexamfetamíndium-dimezylát sa podobné štúdie neuskutočnili. Hodnotenie fertility po ukončení liečby lizdexamfetamíndium-dimezylátom však bolo zahrnuté do štúdie toxicity u mladých potkanov, pričom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza typ 102 (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

Želatína (E441)
Tlačiarska farba (šlak, propylénglykol a čierny oxid železitý (E172))

Farbivá v obale kapsuly:

20 mg

oxid titaničitý (E171)

30 mg

oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)
chinolínová žltá (E104)

40 mg

oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá (E133)
allura červená AC (E129)

50 mg

oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá (E133)

60 mg

oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)
brilantná modrá (E133)

70 mg

oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá (E133)
erytrozín (E127)
chinolínová žltá (E104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE (polyetylén s vysokou hustotou) fľaša s (PP) detským bezpečnostným uzáverom a nádobkou s 1 g silikagélového vysúšadla.

Vysúšadlo sa nesmie prehltáť.

Veľkosti balení: 30 alebo 100 kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Livizux 20 mg: 78/0041/24-S
Livizux 30 mg: 78/0042/24-S
Livizux 40 mg: 78/0043/24-S
Livizux 50 mg: 78/0044/24-S
Livizux 60 mg: 78/0045/24-S
Livizux 70 mg: 78/0046/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2024/01046-ZME

Dátum prvej registrácie: 3. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025