

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Livizux 20 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 20 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 5,9 mg dexamfetaminu.

Livizux 30 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 30 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 8,9 mg dexamfetaminu.

Livizux 40 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 40 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 11,9 mg dexamfetaminu.

Livizux 50 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 50 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 14,8 mg dexamfetaminu.

Livizux 60 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 60 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 17,8 mg dexamfetaminu.

Livizux 70 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 70 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, což odpovídá 20,8 mg dexamfetaminu.

Pomocná látka se známým účinkem

Livizux 40 mg tobolky:

Jedna tobolka obsahuje 0,0019 mg červeně allura AC (E 129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Livizux 20 mg tobolky

Bílé víčko a bílé tělo, na bílém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na bílém těle axiálně vytištěno „563“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Livizux 30 mg tobolky

Oranžové víčko a bílé tělo, na oranžovém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na bílém těle axiálně vytištěno „564“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Livizux 40 mg tobolky

Světle modré víčko a bílé tělo, na světle modrém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na bílém těle axiálně vytištěno „565“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Livizux 50 mg tobolky

Tmavě modré víčko a bílé tělo, na tmavě modrém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na bílém těle axiálně vytištěno „566“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Livizux 60 mg tobolky

Modré víčko a modré tělo, na modrém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na modrém těle axiálně vytištěno „567“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Livizux 70 mg tobolky

Oranžové víčko a modré tělo, na oranžovém víčku axiálně vytištěno „ALV“, na modrém těle axiálně vytištěno „568“, veškerý potisk je proveden šedým inkoustem, tobolka obsahuje bílý až světle žlutý prášek.

Tobolky měří přibližně 16 mm na délku a 6 mm na šířku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je indikován jako součást komplexního léčebného programu při poruše pozornosti s hyperaktivitou (ADHD, *Attention deficit hyperactivity disorder*)

- u dospívajících a u dětí od 6 let, pokud se odpověď na předchozí léčbu methylfenidátem považuje za klinicky neodpovídající.
- u dospělých s preexistujícími příznaky ADHD v dětství.

Léčba musí probíhat pod dohledem odborníka na poruchy chování. Diagnóza se musí stanovit podle současných kritérií DSM nebo pokynů ICD a musí být založena na úplné anamnéze a vyšetření pacienta. Diagnózu nelze stanovit pouze na základě přítomnosti jednoho nebo více příznaků.

Specifická etiologie tohoto syndromu není známa, přičemž žádný jednotný diagnostický test neexistuje. Odpovídající diagnóza vyžaduje využití lékařských a specializovaných psychologických, vzdělávacích a sociálních prostředků.

Komplexní léčebný program standardně zahrnuje psychologická, vzdělávací, behaviorální, pracovní a sociální opatření stejně tak jako farmakoterapii, přičemž jeho cílem je dosáhnout stabilizace pacienta se syndromem poruchy chování charakterizovaným symptomy, které mohou zahrnovat dlouhodobější neschopnost udržet pozornost, těkavost, emoční labilitu, impulzivnost, středně těžkou až těžkou hyperaktivitu, drobné neurologické známky a abnormální EEG. Schopnost učení může nebo nemusí být narušena (u pediatrických pacientů).

Pro pediatrickou populaci (pacienti od 6 do 17 let)

Přípravek Livizux není indikován u všech dětí s ADHD, přičemž rozhodnutí podat tento léčivý přípravek musí být založeno na velmi důkladném posouzení závažnosti a chronicity symptomů dítěte ve vztahu k jeho věku a potenciálu ke zneužívání, nesprávnému užívání nebo odlišnému používání.

Nezbytné je odpovídající umístění dítěte ve vzdělávacím systému, přičemž je obvykle nezbytná

psychosociální intervence. Použití lisdexamfetaminu má vždy odpovídat tomuto postupu v souladu se schválenou indikací.

Pro dospělou populaci (pacienti ve věku 18 let nebo starší)

Přípravek Livizux není indikován u všech dospělých pacientů a rozhodnutí o použití léčivého přípravku musí vzít v úvahu profil pacienta, včetně důkladného posouzení závažnosti a chronicity symptomů pacienta, možnosti zneužití, nesprávného použití nebo odlišného použití a klinické odpovědi na jakoukoli předchozí farmakoterapii při léčbě ADHD.

U dospělých je vyžadována přítomnost příznaků ADHD, které existovaly již v dětství, a mají být potvrzeny zpětně (podle lékařského záznamu pacienta nebo, pokud není k dispozici, prostřednictvím vhodných a strukturovaných nástrojů nebo rozhovorů). Na základě klinického úsudku mají mít pacienti ADHD alespoň střední závažnosti, jak je indikováno alespoň středně závažným funkčním poškozením ve dvou nebo více prostředích (například sociální, akademické a/nebo pracovní fungování), které ovlivňuje několik aspektů života jednotlivce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se musí zahajovat pod dohledem příslušného odborníka na poruchy chování u dospělých, dětí a/nebo dospívajících.

Vyšetření před léčbou

Před předepsáním přípravku je nezbytné provést základní vyhodnocení kardiovaskulárního stavu pacienta včetně měření krevního tlaku a tepové frekvence. Komplexní anamnéza má dokumentovat souběžně podávanou medikaci, dřívější a stávající komorbidity a psychiatrické poruchy nebo příznaky, rodinnou anamnézu náhlé srdeční smrti nebo náhlého neobjasněného úmrtí (viz body 4.3 a 4.4).

Pro pediatrickou populaci (pacienti od 6 do 17 let)

Hodnocení před léčbou má zahrnovat přesný záznam výšky a tělesné hmotnosti před zahájením léčby na růstovém grafu (viz bod 4.4).

Pro dospělou populaci (pacienti ve věku 18 let nebo starší)

Hodnocení před léčbou má zahrnovat přesný záznam tělesné hmotnosti před zahájením léčby (viz bod 4.4).

Jako je tomu u jiných stimulancií, je nutno před předepsáním přípravku Livizux zvážit potenciál k jeho zneužívání, nesprávnému používání nebo odlišnému používání (viz bod 4.4).

Průběžné monitorování

- Průběžně je nutno monitorovat psychiatrický a kardiovaskulární stav (viz také bod 4.4).
- Při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících je nutno zaznamenávat (u pediatrických pacientů do centilového grafu) krevní tlak a pulz;
- U dospělých je třeba pravidelně zaznamenávat tělesnou hmotnost.
- Při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících a při každé návštěvě pacienta má být monitorován rozvoj nových nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch.
- Pacienti mají být monitorováni kvůli riziku odlišného užití, nesprávného užití a zneužití přípravku Livizux.
- Pro pediatrickou populaci (pacienti od 6 do 17 let)
Růst, výška, hmotnost a chuť k jídlu mají být zaznamenávány alespoň jednou za šest měsíců s udržováním růstového grafu.

Dávkování

Dávkování je nutno individualizovat podle terapeutických potřeb pacienta a jeho odpovědi. Na začátku léčby přípravkem Livizux je potřeba pečlivá titrace dávky.

Zahajovací dávka je 30 mg užívaná jednou denně ráno.

Pokud je podle úsudku klinického lékaře vhodná nižší zahajovací dávka, mohou pacienti léčbu zahájit 20 mg jednou denně ráno.

Dávku lze zvyšovat po 10 nebo 20 mg v přibližně týdenních intervalech.

Přípravek Livizux se má podávat perorálně v nejnižší účinné dávce.

Maximální doporučená dávka je 70 mg/den; vyšší dávky nebyly studovány.

Léčbu je nutno ukončit, pokud se příznaky do 1 měsíce po příslušné úpravě dávkování nezlepší. Pokud dojde k paradoxnímu zhoršení příznaků nebo jiným netolerovatelným nežádoucím příhodám, je nutno dávkování snížit nebo léčbu vysadit.

Dlouhodobé užívání

Farmakologická léčba ADHD může být potřebná delší dobu. Lékař, který se rozhodne používat přípravek Livizux delší dobu (déle než 12 měsíců), musí přehodnocovat užitečnost tohoto léčivého přípravku nejméně každý rok a zvážit nejlépe o prázdninách zkušební období bez medikace, aby se vyhodnotilo pacientovo fungování bez farmakoterapie.

Dospělí

U dospívajících, jejichž příznaky přetrvávají do dospělosti a kteří mají z léčby jasný přínos, může být vhodné v léčbě pokračovat do dospělosti (viz body 4.4 a 5.1).

Děti do 6 let

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí do 6 let. Bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nicméně žádné doporučení ohledně dávkování nelze poskytnout.

Starší pacienti

U starších pacientů jsou údaje omezené; proto je vyžadováno důkladné vyhodnocení před léčbou a průběžné sledování krevního tlaku a kardiovaskulárního stavu (viz body 4.3 a 4.4).

Clearance dexamfetaminu je u starších osob snižena, takže může být nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Kvůli snížené clearance u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15 až <30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl <30 ml/min) nemá maximální dávka přesáhnout 50 mg/den. Další snížení dávky je nutno zvážit u pacientů podstupujících dialýzu. Lisdexamfetamin a dexamfetamin nejsou dialyzovatelné.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné studie provedeny.

Způsob podání

Přípravek Livizux je určen k perorálnímu podání. Přípravek lze užívat bez ohledu na jídlo.

Přípravek Livizux lze polykat celý nebo lze tobolku otevřít a celý její obsah vyprázdnit a smísit s měkkou potravou, jako je jogurt, nebo vysypat do sklenice vody nebo pomerančové šťávy. Pokud je v obsahu zatvrdlý prášek, lze k jeho rozmělnění v měkké potravě nebo tekutině použít lžičku. Obsah je nutno míchat, dokud se zcela nedisperguje. Pacient má ihned požit celou směs s měkkou potravou nebo tekutinou; uchovávat ji nelze. Léčivá látka se po dispergaci zcela rozpustí; nicméně na sklenici nebo nádobě může po zkonsumování směsi zůstat film obsahující neaktivní složky.

Pacient nemá užívat nižší dávku než jedna tobolka za den, přičemž tobolka se nemá dělit.

Při vynechání dávky lze dávkování přípravku Livizux druhý den obnovit. Odpolednímu podání je nutno se kvůli potenciálu k nespavosti vyhnout.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na sympatomimetické aminy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO) nebo během 14 dnů po léčbě IMAO (mohla by nastat hypertenzní krize; viz bod 4.5).

Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza.

Stavy agitovanosti.

Symptomatické kardiovaskulární onemocnění.

Pokročilá arterioskleróza.

Středně těžká až těžká hypertenze.

Glaukom.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zneužívání a závislost

Stimulancia včetně lisdexamfetamin-dimesilátu mají potenciál ke zneužívání, nesprávnému používání, vzniku závislosti nebo odlišnému neterapeutickému použití, jež má lékař při předepisování tohoto přípravku zvážit. Stimulancia se mají předepisovat opatrně pacientům se zneužíváním látek nebo závislostí v anamnéze.

Riziko nesprávného použití může být větší u dospělých (zejména u mladých dospělých) než u pediatrického použití.

Zneužívání amfetaminů může vést k toleranci a psychické závislosti s různým stupněm abnormálního chování. Příznaky zneužívání amfetaminu mohou zahrnovat dermatózy, nespavost, podrážděnost, hyperaktivitu, emoční labilitu a psychózu. Byly hlášeny abstinenční příznaky jako únava a deprese.

Ošetřovatelé a/nebo pacienti mají být poučeni o správném uchovávání a likvidaci nepoužitého léčivého přípravku, aby se předešlo zneužití (např. u přátel a příbuzných).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Náhlá smrt a stávající strukturální srdeční abnormality nebo jiné závažné problémy se srdcem

Děti a dospívající: u dětí a dospívajících, včetně dětí a dospívajících se strukturálními srdečními abnormalitami nebo jinými závažnými problémy se srdcem, užívajících stimulancia CNS byla hlášena náhlá smrt. I když riziko náhlé smrti přinášejí některé závažné problémy se srdcem samotné, stimulační přípravky se obecně nemají používat u dětí nebo dospívajících se známými strukturálními srdečními abnormalitami, kardiomyopatií, závažnými problémy se srdečním rytmem nebo jinými závažnými problémy se srdcem, které je mohou vystavit zvýšené citlivosti k sympatomimetickým účinkům stimulačních léčivých přípravků.

Dospělí: u dospělých užívajících v obvyklých dávkách stimulační léčivé přípravky na ADHD byla hlášena náhlá smrt, cévní mozková příhoda a infarkt myokardu. I když role stimulancí v těchto případech u dospělých není známa, je u dospělých vyšší pravděpodobnost než u dětí, že budou mít závažné strukturální srdeční abnormality, kardiomyopatii, závažné abnormality srdečního rytmu, onemocnění koronárních arterií nebo jiné závažné problémy se srdcem. Dospělí s takovými abnormalitami také nemají být obecně stimulačními léčivými přípravky léčeni.

Hypertenze a jiné kardiovaskulární stavy

Stimulační léky vyvolávají mírné zvýšení průměrného krevního tlaku (asi o 2 až 4 mmHg) a průměrné

srdeční frekvence (asi o 3 až 6 tepů za minutu), přičemž u jednotlivců se mohou vyskytnout větší zvýšení. I když u samotných průměrných změn se neočekává, že by měly krátkodobé následky, je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na větší změny srdeční frekvence a krevního tlaku. Opatrnost je indikována při léčení pacientů, jejichž základní zdravotní stav může být oslaben zvýšením krevního tlaku nebo srdeční frekvence, např. u pacientů se stávající hypertenzí, srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu nebo komorovou arytmií.

Bylo prokázáno, že lisdexamfetamin u některých pacientů prodlužuje interval QT_c. U pacientů s prodloužením intervalu QT_c, u pacientů léčených přípravky ovlivňujícími interval QT_c nebo u pacientů s relevantním stávajícím onemocněním srdce nebo nerovnováhou elektrolytů se musí používat opatrně.

Použití lisdexamfetamin-dimesilátu je kontraindikováno u pacientů se symptomatickým kardiovaskulárním onemocněním a rovněž u pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí (viz bod 4.3). Vzhledem k tomu, že prevalence hypertenze se zvyšuje se zvyšujícím se věkem, je během léčby nutné nepřetržité monitorování krevního tlaku a kardiovaskulárního stavu (viz bod 4.2).

Kardiomyopatie

Při chronickém používání amfetaminu byla hlášena kardiomyopatie. Byla rovněž hlášena u lisdexamfetamin-dimesilátu.

Hodnocení zdravotního stavu u pacientů léčených stimulačními léky

U všech pacientů, u kterých se zvažuje léčba stimulačními léky, je nutné mít pečlivou anamnézu (včetně vyhodnocení rodinné anamnézy s ohledem na náhlou smrt nebo komorovou arytmií) a provést fyzikální vyšetření s cílem zjistit přítomnost onemocnění srdce, a pokud nálezy na takové onemocnění ukazují (např. elektrokardiogram nebo echokardiogram), mají být pacienti dále kardiologicky vyšetřeni. Pacienti, u kterých se během léčby stimulací vyvinou příznaky, jako jsou námahová bolest na hrudi, nevysvětlená synkopa nebo jiné příznaky ukazující na onemocnění srdce, mají podstoupit bezodkladné vyšetření srdce.

Psychiatrické nežádoucí účinky

Stávající psychóza

Podávání stimulancií může u pacientů se stávajícími psychotickými poruchami exacerbovat příznaky poruch chování a poruch myšlení.

Bipolární porucha

Zvláštní opatrnosti je třeba při používání stimulancií k léčbě pacientů s ADHD s komorbidní bipolární poruchou, a to kvůli obavám z možné indukce smíšené/manické epizody u takovýchto pacientů. Před zahájením léčby stimulací mají pacienti s komorbidními depresivními příznaky projít odpovídajícím screeningem, aby se stanovilo, zda nejsou ohroženi bipolární poruchou; takový screening má zahrnovat podrobnou psychiatrickou anamnézu, včetně výskytu sebevraždy, bipolární poruchy a deprese v rodinné anamnéze.

Vznik nových psychotických nebo manických příznaků

Stimulancia v obvyklých dávkách mohou u dětí a dospívajících bez psychotického onemocnění nebo mánie v anamnéze vyvolat při léčbě vznikající psychotické nebo manické příznaky, např. halucinace, bludné myšlení nebo mánie. Pokud se takové příznaky objeví, je nutno zvážit možnou kauzální roli stimulancia, přičemž může být vhodně léčbu vysadit.

Agresivita

U dětí a dospívajících s ADHD se často pozoruje agresivní chování nebo hostilita, jež byly hlášeny v klinických hodnoceních a v peregistračním období u některých přípravků indikovaných k léčbě ADHD včetně lisdexamfetaminu. Stimulancia mohou agresivní chování nebo hostilitu vyvolávat. Pacienti zahajující léčbu ADHD je nutno sledovat s ohledem na vznik nebo zhoršení agresivního chování nebo hostility.

Tiky

Bylo hlášeno, že stimulancia exacerbují motorické a fonické tiky a Touretteův syndrom. Před použitím stimulačních léků se proto u pacientů a jejich rodin musí provést klinické vyšetření týkající se tiků a Touretteova syndromu.

Dlouhodobé potlačení růstu (výšky a tělesné hmotnosti) u dětí a dospívajících od 6 do 17 let

Stimulancia jsou spojena se zpomaleným zvyšováním tělesné hmotnosti a se snížením dosažené výšky. Během léčby stimulancii je nutno sledovat růst, přičemž u pacientů, kteří nerostou nebo se jim nezvyšuje tělesná hmotnost podle očekávání, může být potřeba léčbu přerušit. Výšku, tělesnou hmotnost a chuť k jídlu je nutno zaznamenávat nejméně jednou za 6 měsíců.

V kontrolované studii u pacientů ve věku 6 až 17 let byl průměr (SD) změn tělesné hmotnosti po sedmi týdnech -2,35 (2,084) kg u lisdexamfetaminu, +0,87 (1,102) kg u placeba a -1,36 (1,552) kg u methylfenidát-hydrochloridu.

Dlouhodobý účinek na tělesnou hmotnost u dospělých (od 18 let a starších)

Stimulandy byly spojovány s hubnutím. Během léčby stimulancii má být sledována tělesná hmotnost a u pacientů, kteří hubnou, může být nutné léčbu přerušit.

Epileptické záchvaty

Existují určité klinické důkazy, že stimulancia mohou u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, u pacientů s předchozími abnormalitami EEG při absenci epileptických záchvatů a velmi vzácně u pacientů bez záchvatů v anamnéze a bez předchozího průkazu záchvatů na EEG snižovat práh pro vznik záchvatů. Při novém nástupu nebo zhoršení epileptických záchvatů se musí tento léčivý přípravek vysadit.

Poruchy vidění

Při léčbě stimulancii byly hlášeny potíže s akomodací a rozmazané vidění.

Předepisování a výdej

Předepisovat a vydávat je nutno nejmenší možné množství lisdexamfetaminu, aby se u pacienta minimalizovalo riziko možného předávkování.

Použití s jinými sympatomimetiky

Přípravek Livizux se u pacientů, kteří užívají další sympatomimetické léčivé přípravky, musí používat opatrně (viz bod 4.5).

Použití u dospělých

Pokud v okamžiku, kdy dospívající dosáhl 18 let, nebylo vysazení léčby úspěšné, může být nezbytné pokračovat v léčbě do dospělosti. Potřeba další léčby u těchto dospělých se má pravidelně revidovat a má se provádět každý rok.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tvrdá tobolka přípravku Livizux 40 mg obsahuje azobarvivo červeň allura AC (E 129), které může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibice enzymů

Lisdexamfetamin-dimesilát nebyl *in vitro* inhibitorem hlavních lidských izoform CYP450 (CYP1A2,

CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4) v lidských jaterních mikrozomálních suspenzích, ani nebyl *in vitro* induktorem CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5 v kultivovaných čerstvých lidských hepatocytech. Lisdexamfetamin-dimesilát nebyl *in vitro* substrátem pro P-gp v buňkách MDCKII ani *in vitro* inhibitorem P-gp v buňkách Caco-2, a proto je nepravděpodobné, že by se podílel na klinických interakcích s léčivy transportovanými P-gp pumpou.

Studie lisdexamfetamin-dimesilátu *in vivo* u lidí nevedla k žádnému klinicky významnému účinku na farmakokinetiku léčiv metabolizovaných CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 nebo CYP3A.

Amfetamin

In vitro experimenty s lidskými mikrosomy ukazují, že amfetamin navozuje mírnou inhibici CYP2D6 a jeden nebo více jeho metabolitů navozují mírnou inhibici CYP1A2, 2D6 a 3A4. I když klinický význam této interakce je pravděpodobně minimální, je nutno podávání přípravků metabolizovaných těmito cestami zvážit.

Látky, jejichž hladiny v krvi mohou být ovlivněny přípravkem Livizux

Guanfacin s prodlouženým uvolňováním: ve studii lékových interakcí navodilo podání guanfacinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lisdexamfetaminem 19% zvýšení maximálních plasmatických koncentrací guanfacinu, přičemž expozice (plocha pod křivkou; AUC) byla zvýšena o 7 %. Nepředpokládá se, že by tyto malé změny měly klinický význam. V této studii nebyl po současném podání guanfacinu s prodlouženým uvolňováním a lisdexamfetamin-dimesilátu pozorován žádný vliv na expozici dexamfetaminu.

Venlafaxin s prodlouženým uvolňováním: ve studii lékových interakcí navodilo podání 225 mg venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním, což je substrát CYP2D6, v kombinaci se 70 mg lisdexamfetamin-dimesilátu 9% pokles C_{max} a 17% pokles AUC primárního aktivního metabolitu o-desmethylvenlafaxinu a 10% vzestup C_{max} a 13% vzestup AUC venlafaxinu. Dexamfetamin může být slabým inhibitorem CYP2D6. Lisdexamfetamin nemá žádný vliv na AUC ani C_{max} směsi venlafaxinu a o-desmethylvenlafaxinu. Nepředpokládá se, že by tyto malé změny měly klinický význam. V této studii nebyl po současném podání venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním a lisdexamfetamin-dimesilátu pozorován žádný vliv na expozici dexamfetaminu.

Látky a stavy, které mění pH moči a ovlivňují vylučování amfetaminu močí a jeho biologický poločas

Kyselina askorbová a další látky a stavy (thiazidová diuretika, diety s vysokým obsahem živočišných bílkovin, diabetes, respirační acidóza), které okyselují moč, zvyšují vylučování amfetaminu do moči a zkracují jeho biologický poločas. Hydrogenuhličitan sodný a další látky a stavy (dieta s vysokým obsahem ovoce a zeleniny, infekce močových cest a zvracení), které moč alkalizují, snižují vylučování amfetaminu do moči a prodloužují jeho biologický poločas.

Inhibitory monoaminoxidázy

Amfetamin se nemá podávat během podávání inhibitorů monoaminoxidázy ani během 14 dnů po jejich vysazení, protože může zvyšovat uvolňování norepinefrinu (noradrenalinu) a dalších monoaminů. To může vyvolat silné bolesti hlavy a další známky hypertenzní krize. Mohou se objevit rozličné toxické neurologické účinky a maligní hyperpyrexie, někdy s fatálními následky (viz bod 4.3).

Serotonergní léčivé přípravky

V souvislosti s používáním amfetaminů, jako je lisdexamfetamin-dimesilát, se vzácně objevil serotoninový syndrom, pokud se podávaly spolu se serotonergními léčivými přípravky, včetně selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI). Rovněž byl hlášen v souvislosti s předávkováním amfetaminu, včetně lisdexamfetamin-dimesilátu (viz bod 4.9).

Látky, jejichž účinky mohou být amfetaminu sníženy

Antihypertenziva: amfetaminu mohou snižovat účinnost guanethidinu či jiných antihypertenziv.

Látky, jejichž účinky mohou být amfetaminy potencovány

Amfetaminy potencují analgetické účinky opioidních analgetik.

Látky, které mohou snižovat účinky amfetaminů

Chlorpromazin: chlorpromazin blokuje dopaminové a norepinefrinové receptory, a tedy inhibuje centrálně stimulační účinky amfetaminů.

Haloperidol: haloperidol blokuje dopaminové receptory, a tím inhibuje centrální stimulační účinky amfetaminů.

Uhličitan lithný: anorektické a stimulační účinky amfetaminů mohou být uhličitanem lithným inhibovány.

Užívání s alkoholem

O možných interakcích s alkoholem jsou omezené údaje.

Lékové interakce / interakce s laboratorními testy

Amfetaminy mohou vyvolat významná zvýšení plasmatických hladin kortikosteroidů. Toto zvýšení je nejvýraznější večer. Amfetamin může interferovat se stanoveními steroidů v moči.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamfetamin, aktivní metabolit lisdexamfetaminu, prostupuje placentou. Údaje z kohortové studie u celkem přibližně 5570 těhotenství exponovaných amfetaminu v prvním trimestru nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Údaje z jiné kohortové studie přibližně 3100 těhotenství exponovaných amfetaminu během prvních 20 týdnů těhotenství naznačují zvýšené riziko preeklampsie a předčasného porodu. Novorozenci exponovaní amfetaminu během těhotenství mohou mít abstinenci příznaky.

V reprodukčních studiích na zvířatech neměl lisdexamfetamin-dimesilát žádný vliv na embryofetální vývoj ani přežití, pokud se podával perorálně březím potkanům a králíkům (viz bod 5.3). Podávání lisdexamfetamin-dimesilátu juvenilním potkanům bylo při klinicky relevantních expozicích spojeno se sníženými naměřených růstových hodnot.

Lékař má léčbu lisdexamfetamin-dimesilátem prodiskutovat v souvislosti s potenciálním těhotenstvím nebo kojením s pacientkami ve fertilním věku. Tento léčivý přípravek lze používat během těhotenství, pouze pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Amfetaminy se vylučují do lidského mléka. Přípravek Livizux se nemá během kojení užívat.

Fertilita

Účinky lisdexamfetamin-dimesilátu na fertilitu a časný embryonální vývoj nebyly v reprodukčních studiích na zvířatech hodnoceny. Ve studii na potkanech se škodlivé účinky amfetaminu na fertilitu neprokázaly (viz bod 5.3). Účinky lisdexamfetaminu na lidskou fertilitu nebyly studovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Livizux může vyvolávat závrať, malátnost a poruchy vidění zahrnující potíže s akomodací a rozmazané vidění. Ty mohou mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno na tyto možné nežádoucí účinky upozornit a poučit, že pokud jimi budou postiženi, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným aktivitám, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Děti (6 až 12 let)	Dospívající (13 až 17 let)	Dospělí
systému	Neklid	Méně časté	Časté	Časté
	Třes	Méně časté	Časté	Časté
	Somnolence	Časté	Časté	Méně časté
	Epileptický záchvat	Není známo	Není známo	Není známo
	Dyskineze	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Méně časté	Není známo	Méně časté
	Mydriáza	Méně časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté	Časté	Časté
	Palpitace	Méně časté	Časté	Časté
	Prodloužení QT _c	Není známo	Není známo	Není známo
	Kardiomyopatie	Není známo	Méně časté	Není známo
Cévní poruchy	Raynaudův fenomén	Méně časté	Není známo	Není známo
	Epistaxe	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Méně časté	Časté	Časté
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Časté	Časté	Velmi časté
	Průjem	Časté	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Méně časté	Časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Zvracení	Časté	Časté	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	*Eosinofilní hepatitida	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	Časté
	Kopřivka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Vyrážka	Časté	Méně časté	Méně časté
	*Angioedém	Není známo	Není známo	Není známo
	*Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Neuplatňuje se	Méně časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté	Časté
	Podrážděnost	Časté	Časté	Časté
	Únava	Časté	Časté	Časté
	Pocit nervozity	Méně časté	Časté	Časté
	Pyrexie	Časté	Časté	Méně časté
Vyšetření	Zvýšení krevního tlaku	Méně časté	Méně časté	Časté
	*Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté	Velmi časté	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Insomnie

Zahrnuje insomnii, počáteční insomnii, střední insomnii a pozdní insomnii.

Snížení tělesné hmotnosti

Ve 4týdenním kontrolovaném klinickém hodnocení lisdexamfetamin-dimesilátu u dětí ve věku 6 až 12 let bylo průměrné snížení tělesné hmotnosti z výchozích hodnot do cílového parametru hodnocení 0,4 kg, 0,9 kg a 1,1 kg u pacientů léčených dávkou 30 mg, 50 mg a 70 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, v uvedeném pořadí, v porovnání se zvýšením tělesné hmotnosti 0,5 kg u pacientů léčených placebem. Vyšší dávky byly při 4týdenní léčbě spojeny s výraznějším snížením tělesné hmotnosti. Pečlivé sledování tělesné hmotnosti u dětí ve věku 6 až 12 let, které dostávaly lisdexamfetamin-dimesilát déle než 12 měsíců, naznačují, že kontinuální léčba (tj. léčba 7 dnů v týdnu po celý rok) zpomaluje rychlost růstu měřenou tělesnou hmotností, jak bylo prokázáno normalizovanou průměrnou hodnotou změny z výchozích hodnot percentilu -13,4 za 1 rok s ohledem na věk a pohlaví. Průměrné percentily při zahájení (n=271) a po 12 měsících (n=146) byly 60,9, respektive 47,2.

Ve 4týdenním kontrolovaném klinickém hodnocení lisdexamfetamin-dimesilátu u dospívajících ve věku 13 až 17 let bylo průměrné snížení tělesné hmotnosti z výchozích hodnot do cílového parametru hodnocení 1,2 kg, 1,9 kg a 2,3 kg u pacientů léčených dávkou 30 mg, 50 mg a 70 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, v uvedeném pořadí, v porovnání s 0,9 kg přírůstkem tělesné hmotnosti u pacientů léčených placebem. Pečlivé sledování tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku 13 až 17 let, kteří dostávali lisdexamfetamin-dimesilát déle než 12 měsíců, naznačují, že kontinuální léčba (tj. léčba 7 dnů v týdnu po celý rok) zpomaluje rychlost růstu měřenou tělesnou hmotností, jak bylo prokázáno normalizovanou průměrnou hodnotou změny percentilu z výchozích hodnot -6,5 za 1 rok s ohledem na věk a pohlaví. Průměrné percentily při zahájení (n=265) a po 12 měsících (n=156) byly 66,0, respektive 61,5.

U dětí a dospívajících (6 až 17 let) léčených lisdexamfetamin-dimesilátem déle než dva roky pečlivé sledování tělesné hmotnosti naznačilo, že konzistentní medikace (tj. léčba 7 dnů v týdnu po dobu 2 let) vedla ke zpomalení růstu měřeného tělesnou hmotností. U dětí a dospívajících byly průměrné hmotnostní percentily a standardní odchylky (SD) při zahájení (n=314) 65,4 (SD 27,11) a po 24 měsících (104. týden, n=189) 48,2 (SD 29,94). Na věk a pohlaví normalizovaný průměr změny z výchozí hodnoty percentilu za 2 roky byl -16,9 (SD 17,33).

V kontrolovaném klinickém hodnocení lisdexamfetaminu u dětí ve věku 4 až 5 let, které dostávaly 5 mg až 30 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, nedošlo po 6 týdnech sledování k žádným klinicky významným změnám tělesné hmotnosti z výchozích hodnot. Pečlivé sledování tělesné hmotnosti u dětí ve věku 4 až 5 let, které dostávaly lisdexamfetamin 12 měsíců v otevřené prodloužené studii naznačuje, že pokračující léčba (tj. léčba 7 dnů v týdnu po dobu 1 roku) zpomaluje rychlost růstu měřenou tělesnou hmotností, jak prokázal na věk a pohlaví normalizovaný průměr změny percentilu z výchozích hodnot -17,92 (SD 13,767) za 1 rok. Průměrné percentily při zahájení (n=113) byly 66,51 (SD 25,173) a po 12 měsících (n=69) 47,45 (SD 26,144).

Eosinofilní hepatitida

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy.

Angioedém

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře:

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při léčení předávkovaných pacientů je třeba vzít v úvahu prodloužené uvolňování dexamfetaminu po podání tohoto léčivého přípravku.

Projevy akutního předávkování amfetaminu zahrnují neklid, třes, hyperreflexi, zrychlený dech, zmatenost, útočnost, halucinace, panické stavy, hyperpyrexii a rhabdomyolýzu. Po stimulaci centrálního nervového systému obvykle následuje únava a deprese. Kardiovaskulární účinky zahrnují arytmiie, hypertenzi nebo hypotenzi a oběhový kolaps. Gastrointestinální příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, průjem a křeče v břiše. Fatální otravě obvykle předchází křeče a kóma.

Na předávkování amfetaminem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba akutní intoxikace amfetaminem je převážně symptomatická a zahrnuje výplach žaludku, podávání aktivního uhlí, projímadel a sedaci.

Lisdexamfetamin a dexamfetamin nejsou dialyzovatelné.

Při předávkování amfetaminu se poraďte s toxikologickým střediskem, kde poskytnou pokyny, nebo léčbu provádějte podle klinických indikací. Při léčení předávkovaných pacientů je třeba vzít v úvahu prodloužené trvání účinku amfetaminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychostimulancia, látky užívané k léčbě ADHD a nootropika, centrálně působící sympatomimetika
ATC kód: N06BA12.

Mechanismus účinku

Lisdexamfetamin-dimesilát je farmakologicky inaktivní proléčivo. Po perorálním podání se lisdexamfetamin z gastrointestinálního traktu rychle absorbuje a hydrolyzuje se primárně erythrocyty na dexamfetamin, který je zodpovědný za lékovou aktivitu.

Amfetaminu jsou nekatecholaminové sympatomimetické aminy s CNS stimulační aktivitou. Mechanismus terapeutického účinku amfetaminů při ADHD není zcela objasněn, nicméně se má za to, že je důsledkem jejich schopnosti blokovat zpětné vychytávání norepinefrinu a dopaminu do presynaptického neuronu a zvyšovat uvolňování těchto monoaminů do extraneuronálního prostoru. Proléčivo lisdexamfetamin se *in vitro* neváže na místa odpovědná za zpětné vychytávání norepinefrinu a dopaminu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky lisdexamfetaminu v léčbě ADHD byly prokázány ve třech kontrolovaných klinických hodnoceních u dětí ve věku 6 až 12 let, třech kontrolovaných studiích u dospívajících ve věku 13 až 17 let, třech kontrolovaných studiích u dětí a dospívajících (6 až 17 let) a čtyřech kontrolovaných klinických hodnoceních u dospělých, kteří splňovali kritéria DSM-IV-TR pro ADHD.

V klinických studiích provedených u dětí a dospělých přetrvávaly účinky lisdexamfetamin-dimesilátu 13 hodin po podání u dětí a 14 hodin u dospělých, pokud se přípravek užíval jednou denně ráno.

Pediatrická populace

Tři sta třicet šest pacientů ve věku 6 až 17 let bylo hodnoceno v pilotní evropské studii fáze 3 SPD489-325. V této sedmítýdenní randomizované, dvojitě zaslepené, dávkově optimalizované, placebem a aktivním komparátorem kontrolované studii vykazoval lisdexamfetamin-dimesilát významně vyšší účinnost než placebo.

ADHD hodnoticí stupnice (rating scale) je měřítkem základních příznaků ADHD. Průměrné snížení celkového skóre ADHD-RS-IV upraveného podle placeba z výchozích hodnot u pacientů léčených lisdexamfetamin-dimesilátem bylo 18,6 ($p < 0,001$). Při každé návštěvě v průběhu léčby a v cílovém parametru bylo procento subjektů, které splňovaly předem definovaná kritéria odpovědi ($\geq 30\%$ snížení celkového skóre ADHD-RS-IV z výchozích hodnot a hodnota CGI-I 1 nebo 2), významně vyšší ($p < 0,001$) u lisdexamfetamin-dimesilátu v porovnání s placebem. Cílový parametr této studie je definován v tabulce 2. Výsledky byly rovněž významně vyšší u lisdexamfetamin-dimesilátu v porovnání s placebem, když byly hodnoceny jednotlivé komponenty kritérií odpovědi. Průměrná skóre příznaků ADHD po ukončení léčby navíc nepřesáhla výchozí skóre před zahájením léčby, což naznačuje, že nedošlo k rebound fenoménu.

Klinické studie prokázaly, že kromě zlepšení příznaků lisdexamfetamin-dimesilát významně zlepšuje i funkční výsledky. Konkrétně ve studii SPD489-325 vykázalo 75,0 % subjektů léčených lisdexamfetaminem zlepšení (definováno jako „velmi velké zlepšení“ nebo „velké zlepšení“) na hodnoticí stupnici klinického celkového dojmu – zlepšení (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I) v porovnání se 14,2 % užívajících placebo ($p < 0,001$).

U dětí užívajících lisdexamfetamin-dimesilát bylo prokázáno významné zlepšení v dosahování studijních výsledků, které bylo měřeno pomocí nástroje Kvalita života související se zdravím (*Health Related Quality of life*), oblasti výsledků formuláře pro rodiče pro hlášení profilu zdraví a nemoci dítěte (*Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition (CHIP-CE:PRF) Achievement Domain*). Lisdexamfetamin-dimesilát vykazoval významné zlepšení oproti výchozím hodnotám v porovnání s placebem (lisdexamfetamin-dimesilát: 9,4 versus placebo -1,1) s průměrným rozdílem mezi oběma léčebnými skupinami 10,5 ($p < 0,001$).

Tabulka 2: Výsledky studie SPD489-325 na konci studie¹ (úplný analyzovaný soubor)

	Lisdexamfetamin-dimesilát	Placebo	Methylfenidát-hydrochlorid
Změna celkového skóre ADHD-RS-IV			
Průměr metodou nejmenších čtverců	-24,3	-5,7	-18,7
Velikost účinku (oproti placebu)	1,804	N/A	1,263
Hodnota p (oproti placebu)	<0,001	N/A	<0,001
ADHD-RS-IV respondéři			
Pacienti vykazující odpověď ²	83,7 % (87/104)	22,6 % (24/106)	68,2 % (73/107)

	Lisdexamfetamin-dimesilát	Placebo	Methylfenidát-hydrochlorid
Rozdíl v odpovědi oproti placebu	61,0	N/A	45,6
Hodnota p (oproti placebu)	<0,001	N/A	<0,001
CGI-I respondéři			
Pacienti vykazující zlepšení ³	75,0 % (78/104)	14,2 % (15/106)	58,9 % (63/107)
Rozdíl ve zlepšení oproti placebu	60,8	N/A	44,7
Hodnota p (oproti placebu)	<0,001	N/A	<0,001
Změna CHIP-CE: PRF Achievement Domain			
Průměr metodou nejmenších čtverců	9,4	-1,1	6,4
Velikost účinku (oproti placebu)	1,280	N/A	0,912
Hodnota p (oproti placebu)	<0,001	N/A	<0,001

¹ Konec studie = poslední návštěva v léčebném období uskutečněná po počáteční návštěvě období optimalizace dávky nebo udržovací dávky (1. až 7. návštěva) s platnou hodnotou

² Odpověď je definována jako procentuální snížení oproti výchozí hodnotě celkového skóre ADHD-RS-IV o ≥ 30 %

³ Zlepšení („velmi velké zlepšení“ nebo „velké zlepšení“)

Podobné výsledky celkového skóre ADHD-RS a CGI-I byly prokázány ve dvou placebem kontrolovaných studiích, jedné u dětí (n=297) a druhé u dospívajících (n=314), obě byly provedeny ve Spojených státech.

U dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let (n=267) splňujících kritéria DSM-IV pro ADHD a také s nedostatečnou odpovědí na léčbu methylfenidátem byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie optimalizace dávky. V této devítitýdenní studii byli pacienti randomizováni (1:1) do skupiny s denní ranní dávkou lisdexamfetamin-dimesilátu (30, 50 nebo 70 mg/den), nebo atomoxetinem (ve vhodné dávce podle tělesné hmotnosti příslušného subjektu až do 100 mg). Během 4týdenního období optimalizace dávky byli pacienti titrováni do dosažení optimální dávky, a to na základě nežádoucích příhod vyvolaných léčbou a klinického posouzení. U pacientů léčených lisdexamfetamin-dimesilátem byla kratší doba do první odpovědi v porovnání s pacienty léčenými atomoxetinem (medián 13,0 vs. 21,0 dnů, v uvedeném pořadí; p=0,003), kdy odpověď byla definována jako skóre CGI-I 1 (velmi velké zlepšení) nebo 2 (velké zlepšení) při kterékoli z návštěv dvojitě zaslepené léčby. V rámci všech návštěv dvojitě zaslepené léčby byl podíl respondérů ve skupině léčené lisdexamfetamin-dimesilátem konzistentně vyšší než podíl respondérů ve skupině léčené atomoxetinem. Rozdíl se pohyboval v rozmezí 16-24 procentních bodů. V cílovém parametru studie byly změny průměru nejmenších čtverců celkového skóre ADHD-RS-IV oproti výchozí hodnotě -26,1 pro lisdexamfetamin-dimesilát a -19,7 pro atomoxetin, s rozdílem mezi skupinami -6,4.

U dospívajících s ADHD ve věku 13 až 17 let byly provedeny dvě dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studie s paralelními skupinami (OROS-MPH [methylfenidát]). Obě studie rovněž zahrnovaly referenční skupinu léčenou placebem. Osmítýdenní studie optimalizace dávky (SPD489-405) měla 5týdenní období optimalizace dávky a 3týdenní období udržovací dávky. Během období optimalizace dávky byly subjekty titrovány jednou týdně na základě nežádoucích účinků vyvolaných léčbou (*treatment emergent adverse events* - TEAE) a klinické odpovědi na optimální dávku 30, 50 nebo 70 mg/den (u subjektů SPD489) nebo 18, 36, 54 nebo 72 mg/den (u subjektů OROS-MPH), která byla zachována po dobu 3týdenního období udržovací dávky. Průměrné dávky na konci studie byly 57,9 mg u SPD489 a 55,8 mg u OROS-MPH. V této studii bylo zjištěno, že

v 8.týdnu ani SPD489, ani OROS-MPH není statisticky superiorní vůči druhému přípravku. Šestitýdenní studie fixní dávky (SPD489-406) měla 4týdenní titrační období s pevně stanovenými dávkami a 2týdenní období udržovací dávky. Při nejvyšších dávkách SPD489 (70 mg) a OROS-MPH (72 mg) bylo zjištěno, že léčba SPD489 je superiorní vůči léčbě OROS-MPH, což bylo měřeno jak primární analýzou účinnosti (změna celkového skóre ADHD-RS v 6. týdnu oproti výchozím hodnotám), tak klíčovou sekundární analýzou účinnosti (změna oproti výchozímu stavu na CGI-I při poslední návštěvě v rámci studie), (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Změna celkového skóre ADHD-RS oproti výchozím hodnotám a změna CGI-I na konci studie oproti výchozím hodnotám (úplný analyzovaný soubor)

SPD489-405	Primární ADHD-RS-IV v 8.týdnu		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Výchozí celkové skóre	N	Průměr (SE)	89	179	184
			38,2 (0,73)	36,6 (0,48)	37,8 (0,45)
Změna v 8. týdnu oproti výchozím hodnotám	N	Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a]	67	139	152
			-13,4 (1,19)	-25,6 (0,82)	-23,5 (0,80)
Rozdíl mezi lisdexamfetaminem a OROS-MPH		Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost účinku ^[b] Hodnota p	NA	-2,1 (1,15) -4,3, 0,2 0,2 0,0717	NA
Rozdíl mezi léčivou látkou a placebem		Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost 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
Klíčový sekundární cílový parametr CGI-I					
Analyzované subjekty (n)			89	178	184
Zlepšeno (%) ^[c]			31 (34,8)	148 (83,1)	149 (81,0)
Nezlepšeno (%) ^[d]			58 (65,2)	30 (16,9)	35 (19,0)
Lisdexamfetamin oproti OROS-MPH ^[e]			NA	0,6165	NA
Léčivá látka oproti placebu ^[e]			NA	<0,0001	<0,0001
SPD489-406	Primární ADHD-RS-IV v 6. týdnu		Placebo	SPD489	OROS-MPH
Výchozí celkové skóre	N	Průměr (SE)	106	210	216
			36,1 (0,58)	37,3 (0,44)	37,0 (0,44)
Změna v 6. týdnu oproti výchozím hodnotám	N	Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a]	93	175	181
			-17,0 (1,03)	-25,4 (0,74)	-22,1 (0,73)
Rozdíl mezi lisdexamfetaminem a OROS-MPH		Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost	NA	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3	NA

	účinku ^[b] Hodnota p		0,33 0,0013	
Rozdíl mezi léčivou látkou a placebem	Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost 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
Klíčový sekundární cílový parametr CGI-I				
Analyzované subjekty (n)		106	210	216
Zlepšeno (%) ^[c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Nezlepšeno (%) ^[d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexamfetamin oproti OROS-MPH ^[e]		NA	0,0188	NA
Léčivá látka oproti placebu ^[e]		NA	<0,0001	0,0002

^[a] Z modelu smíšených účinků pro opakovaná měření (MMRM, *mixed effects model for repeated measures*), který zahrnuje léčebné skupiny, nominální návštěvu, interakci léčebné skupiny s návštěvou jako faktory, výchozí celkové skóre ADHD-RS-IV jako kovariátu a úpravu interakce výchozího celkového skóre ADHD-RS-IV s návštěvou. Tento model je založen na metodě odhadu REML a využívá nestrukturovaný typ kovariance.

^[b] Velikost účinku je rozdíl průměru metodou nejmenších čtverců dělený odhadovanou standardní odchylkou z nestrukturované matice kovariance.

^[c] Kategorie „Zlepšeno“ zahrnuje odpovědi „velmi velké zlepšení“ a „velké zlepšení“.

^[d] Kategorie „Nezlepšeno“ zahrnuje odpovědi „minimální zlepšení“, „žádná změna“, „minimální zhoršení“, „velké zhoršení“ a „velmi velké zhoršení“.

^[e] Z testu CMH stratifikovaného podle výchozí CGI-S.

Poznámka: N = počet subjektů v každé léčebné skupině, n = počet analyzovaných subjektů.

Do 2leté otevřené studie bezpečnosti u dětí a dospívajících (6 až 17 let) s ADHD bylo zahrnuto 314 pacientů. Studii dokončilo 191 pacientů.

Udržení účinku bylo kromě toho prokázáno ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii vysazení léčby, která byla provedena u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let (n=157) s diagnózou ADHD (kritéria DSM-IV). Pacienti byli před vstupem do 6týdenního randomizovaného období vysazování léčby otevřeně optimalizováni do skupiny léčené delší dobu (nejméně 26 týdnů) lisdexamfetamin-dimesilátem. Vhodní pacienti byli randomizováni na pokračování v užívání optimalizované dávky lisdexamfetamin-dimesilátu nebo na přechod na placebo. U pacientů byly během 6týdenní zaslepené fáze sledovány známky relapsu (selhání léčby). Selhání léčby bylo definováno jako $\geq 50\%$ vzestup (zhoršení) celkového skóre ADHD-RS a vzestup skóre CGI-S o ≥ 2 body v porovnání se skóre při vstupu do dvojitě zaslepené randomizované fáze vysazování léčby. Selhání léčby bylo významně nižší ($p < 0,001$) u subjektů léčených lisdexamfetamin-dimesilátem (15,8 %) v porovnání s placebem (67,5 %). U většiny subjektů (70,3 %), u kterých došlo k selhání léčby bez ohledu na léčbu, se příznaky ADHD zhoršily při návštěvě ve 2. týdně po randomizaci nebo před ní.

U předškolních dětí ve věku 4 až 5 let s ADHD byla provedena studie bezpečnosti a účinnosti fixní dávky. Subjekty byly randomizovány v poměru 5:5:5:5:6 na lisdexamfetamin-dimesilát (síla dávky 5, 10, 20, 30 mg) nebo placebo (viz také bod 5.2). Dvojitě zaslepené hodnotící období trvalo 6 týdnů. V této studii byly nejčastěji hlášenými TEAE u subjektů léčených lisdexamfetaminem snížení chuti k jídlu (13,7 % subjektů), podrážděnost (9,6 % subjektů) a emoční nestabilita a kašel (vždy 4,8 % subjektů). V 52týdenní otevřené studii bylo nejčastěji hlášenou TEAE snížení chuti k jídlu (15,9 %), (viz bod 4.8).

Dospělá populace

Účinnost lisdexamfetaminu při léčbě dospělých, kteří splnili kritéria DSM-IV-TR pro ADHD, byla

prokázána ve čtyřech kontrolovaných studiích, do kterých bylo zařazeno 846 pacientů.

Studie 1 byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, prováděná u dospělých (n=420). V této 4týdenní studii byli pacienti randomizováni do léčebných skupin s fixní dávkou, kteří dostávali konečné dávky 30, 50 nebo 70 mg lisdexamfetaminu nebo placebo. U všech subjektů užívajících lisdexamfetamin byla léčba zahájena dávkou 30 mg v prvním týdnu léčby. Subjekty zařazené do skupin s dávkou 50 a 70 mg byly titrovány po 20 mg týdně, dokud nedosáhly své přidělené dávky. Významné zlepšení příznaků ADHD podle hodnocení řešitele využívajícího ADHD-RS (rating scale) celkové skóre u dospělých bylo na konci studie pozorováno u všech dávek lisdexamfetaminu v porovnání s placebem (viz tabulka 4). Léčba lisdexamfetaminem v porovnání s placebem významně snižovala stupeň funkčního zhoršení, měřeno zlepšením na stupnici klinického globálního zlepšení dojmu (*Clinical Global Impression-Improvement* - CGI-I).

Tabulka 4: Změna z výchozích hodnot na hodnoty na konci studie v ADHD-RS s Celkovým skóre u dospělých na konci studie¹ (úplný analyzovaný soubor)

		Placebo	30 mg	50 mg	70 mg
Výchozí celkové skóre	N průměr (SD)	62 39,4 (6,42)	115 40,5 (6,21)	117 40,8 (7,30)	120 41,0 (6,02)
Změna od výchozí hodnoty na konci studie	N LS průměr (SE)	62 -8,2 (1,43)	115 -16,2 (1,06)	117 -17,4 (1,05)	120 -18,6 (1,03)
Rozdíl upravený podle placeba	LS průměr (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

¹Konec studie je poslední týden po randomizační léčbě, pro který bylo získáno platné celkové skóre ADHD-RS-IV.

Poznámka: Dunnettův test byl použit pro konstrukci CI a p-hodnot; p-hodnoty jsou upravené p-hodnoty a měly by být porovnány s kritickým alfa 0,05.

LS=nejmenší čtverce; SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba.

Studie 2 byla 10týdenní, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie prováděná za účelem vyhodnocení změny exekutivních funkcí chování, klíčových parametrů kvality života a symptomů ADHD u dospělých s ADHD a klinicky významným poškozením exekutivních funkcí. Do studie byli zařazeni dospělí ve věku 18 až 55 let (n=161), kteří splnili kritéria DSM-IV pro ADHD, jak bylo zhodnoceno celkovým skóre ≥ 65 na škále hodnocení exekutivních funkcí u dospělých – pro celkový skór Globální exekutivní kompozit - T-skóre (*Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version* (BRIEF-A) *Global Executive Composite* (GEC) *T-score*) podle hlášení subjektu a skóre ≥ 28 s použitím ADHD-RS pro dospělé s otázkami (prompts) při vstupní návštěvě. V 10. týdnu bylo průměrné T-skóre BRIEF-A GEC hlášené subjektem 68,3 pro skupinu s placebem a 57,2 pro skupinu SPD489, což představuje průměrné změny LS od výchozí hodnoty -11,1 a -22,3, v daném pořadí. Velikost účinku byla 0,74 ve prospěch skupiny SPD489. Rozdíl v průměrné změně LS od výchozí hodnoty do 10. týdne (-11,2) byl významně lepší ve skupině s lisdexamfetaminem ve srovnání s placebem ($p < 0,0001$). Sekundární měření účinnosti pomocí modulu dopadu ADHD u dospělých (*Adult ADHD Impact Module* (AIM-A)), ADHD-RS s otázkami pro dospělé, CGI-I a ADHD Index T-skóre škály Connersové – Pozorovatel: Zkrácená verze (*ADHD Index T-score of the Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version* (CAARS-O:S) byly všechny významně lepší ve skupině s lisdexamfetaminem ve srovnání s placebem.

Studie 3 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná zkřížená studie. Tato studie lisdexamfetaminu byla navržena tak, aby simulovala pracovní prostředí a zahrnovala 142 dospělých. Po 4týdenní otevřené fázi optimalizace dávky s lisdexamfetamin-dimesilátem (30, 50 nebo 70 mg/den ráno) byly subjekty randomizovány do jedné

ze dvou léčebných sekvencí:

- 1) lisdexamfetamin (optimalizovaná dávka) následovaný placebem, každý po dobu jednoho týdne, nebo
- 2) placebo následované lisdexamfetaminem, každý po dobu jednoho týdne.

Hodnocení účinnosti bylo prováděno na konci každého týdne pomocí měřítka *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP). PERMP je matematický test přizpůsobený podle schopností, který měří pozornost při ADHD. Léčba lisdexamfetaminem ve srovnání s placebem vedla ke statisticky významnému zlepšení pozornosti ve všech časových bodech po podání dávky, měřeno průměrnými celkovými skóre PERMP v průběhu jednoho dne hodnocení, jakož i v každém měřeném časovém bodě. Hodnocení PERMP byla provedena před dávkou (-0,5 hodiny) a 2, 4, 8, 10, 12 a 14 hodin po dávce.

Studie 4 zkoumala udržení účinnosti. Tato studie byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie vysazení provedená u dospělých ve věku 18 až 55 let (n=123), kteří splnili kritéria DSM-IV pro ADHD. Při vstupu do studie musely mít subjekty dokumentaci o léčbě lisdexamfetaminem po dobu minimálně 6 měsíců a musely prokázat odpověď na léčbu definovanou $CGIS \leq 3$ a celkovým skóre na ADHD-RS s výzvami u dospělých < 22 . Celkové skóre ADHD-RS s otázkami u dospělých je měřítkem základních příznaků ADHD. Subjekty, které si udržely odpověď na léčbu ve 3. týdnu otevřené léčebné fáze (n=116), byly způsobilé pro vstup do dvojitě zaslepené randomizované vysazovací fáze a dostaly svou vstupní dávku lisdexamfetaminu (n=56) nebo placebo (n=60). Zachování účinnosti u subjektů léčených lisdexamfetaminem bylo prokázáno významně nižším podílem selhání léčby ($< 9\%$) ve srovnání se subjekty dostávajícími placebo (75%) ve dvojitě zaslepené randomizované vysazovací fázi. Selhání léčby bylo definováno jako $\geq 50\%$ zvýšení (zhoršení) celkového skóre ADHD-RS s otázkami u dospělých a ≥ 2 bodové zvýšení skóre CGI-S ve srovnání se skóre při vstupu do dvojitě zaslepené randomizované vysazovací fáze.

Studie potenciálu ke zneužívání léku

Ve studii potenciálu ke zneužívání léku u lidí, kdy byly jedincům s anamnézou zneužívání léčiv podávány ekvivalentní perorální dávky 100 mg lisdexamfetamin-dimesilátu a 40 mg dexamfetamin-sulfátu s okamžitým uvolňováním, vyvolával lisdexamfetamin-dimesilát v dávce 100 mg na stupnici „požitek z léku“ (*drug liking effects*), (primární cílový parametr) významně nižší subjektivní odpovědi než dexamfetamin s okamžitým uvolňováním v dávce 40 mg. Nicméně perorální podávání 150 mg lisdexamfetamin-dimesilátu vyvolávalo zvýšení pozitivních subjektivních odpovědí na této stupnici, které byly srovnatelné s pozitivními subjektivními odpověďmi vyvolanými 40 mg perorálního dexamfetaminu s okamžitým uvolňováním a 200 mg diethylpropionu.

Intravenózní podávání 50 mg lisdexamfetamin-dimesilátu jedincům s anamnézou zneužívání léčiv vyvolalo pozitivní subjektivní odpovědi na stupnicích měřících „požitek z léku“, „euforii“, „účinky amfetaminu“ a „účinky benzedrinu“, které byly větší než u placeba, ale menší než účinky navozené ekvivalentní dávkou (20 mg) intravenózního dexamfetaminu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lisdexamfetamin-dimesilát rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu zdravých dospělých a dětí (6 až 12 let) s ADHD, přičemž se předpokládá, že je tento proces zprostředkován vysokokapacitním transportérem PEPT1.

Jídlo neovlivňuje pozorovanou AUC a C_{max} dexamfetaminu u zdravých dospělých po jednorázové perorální dávce 70 mg lisdexamfetamin-dimesilátu, ale prodlužuje T_{max} o přibližně 1 hodinu (z 3,8 hodiny ve stavu nalačno na 4,7 hodiny po jídle s vysokým obsahem tuku). Po 8 hodinách lačnění byly AUC dexamfetaminu po perorálním podání lisdexamfetamin-dimesilátu v roztoku a ve formě neporušené tobolky ekvivalentní.

Distribuce

U 18 dětí (6 až 12 let) s ADHD byla hodnota T_{max} dexamfetaminu po jednorázové perorální dávce lisdexamfetamin-dimesilátu buď 30 mg, 50 mg nebo 70 mg podané po 8 hodinách nočního lačnění přibližně 3,5 hodiny. Hodnota T_{max} lisdexamfetamin-dimesilátu byla přibližně 1 hodina. U dětí ve věku 6 až 12 let byla po jednorázové perorální dávce lisdexamfetamin-dimesilátu v dávkovém rozmezí 30 mg až 70 mg určena lineární farmakokinetika dexamfetaminu.

AUC a C_{max} normalizované na tělesnou hmotnost/dávku dexamfetaminu byly 7. den po podávání dávky lisdexamfetaminu v dávce 70 mg/den po dobu 7 dnů o 22 %, respektive o 12 % nižší u dospělých žen než u mužů. Hodnoty AUC a C_{max} normalizované na tělesnou hmotnost/dávku byly po podání jednorázových dávek 30 mg až 70 mg u dívek a chlapců stejné.

U zdravých dospělých nedochází v rovnovážném stavu k žádné akumulaci dexamfetaminu a nedochází k žádné akumulaci lisdexamfetamin-dimesilátu po podávání jednou denně 7 po sobě následujících dnů.

Biotransformace

Lisdexamfetamin-dimesilát je konvertován na dexamfetamin a 1-lysin, k čemuž dochází metabolismem v krvi, primárně v důsledku hydrolytické aktivity erytrocytů. Erytrocyty mají vysokou kapacitu k metabolizaci lisdexamfetaminu, protože *in vitro* údaje ukázaly, že k podstatné hydrolyze dochází i při nízkých hladinách hematokritu. Lisdexamfetamin se nemetabolizuje enzymy cytochromu P450.

Amfetamin je oxidován v poloze 4 benzenového jádra za vzniku 4-hydroxyamfetaminu nebo na α nebo β uhlíku postranního řetězce za vzniku alfa-hydroxyamfetaminu, respektive norefedrinu. Norefedrin a 4-hydroxyamfetamin jsou oba aktivní a každý je následně oxidován za vzniku 4-hydroxynorefedrinu. Alfa-hydroxyamfetamin podstupuje deaminaci za vzniku fenylacetonu, který se nakonec přeměňuje na kyselinu benzoovou a její glukuronid a konjugát glycinu s kyselinou hippurovou. I když enzymy účastníci se metabolizace amfetaminu nebyly jasně definovány, je známo, že tvorby 4-hydroxyamfetaminu se účastní CYP2D6.

Eliminace

Po perorálním podání 70mg dávky radioaktivně značeného lisdexamfetamin-dimesilátu 6 zdravým subjektům bylo během 120 hodin přibližně 96 % radioaktivity z perorální dávky zjištěno v moči a pouze 0,3 % ve stolici. Z radioaktivity zjištěné v moči se 42 % dávky týkalo amfetaminu, 25 % kyseliny hippurové a 2 % intaktního lisdexamfetaminu. Plasmatické koncentrace nepřeměněného lisdexamfetaminu jsou nízké a přechodné, obecně jsou nekvantifikovatelné 8 hodin po podání. Plasmatický eliminační poločas lisdexamfetaminu byl ve studiích lisdexamfetamin-dimesilátu u dobrovolníků typicky v průměru kratší než 1 hodina. Poločas dexamfetaminu je 11 hodin.

Zvláštní populace

Farmakokinetika dexamfetaminu, hodnocená pomocí clearance, je po korekci na tělesnou hmotnost u dětí (6 až 12 let) a dospívajících (13 až 17 let) s ADHD a zdravých dospělých dobrovolníků podobná.

Systémová expozice dexamfetaminu je u mužů a žen při podání stejné dávky v mg/kg podobná.

Formální farmakokinetické studie ohledně rasy nebyly provedeny. O vlivu etnicity na farmakokinetiku lisdexamfetaminu nejsou žádné důkazy.

Ve farmakokinetické studii u 40 subjektů (8 subjektů v každé z pěti skupin dle renálních funkcí: normální, lehká porucha, středně těžká porucha, těžká porucha a onemocnění ledvin v terminálním stadiu) byla clearance dexamfetaminu snížena z 0,7 l/hod/kg u normálních subjektů na 0,4 l/hod/kg u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15 až <30 ml/min/1,73m² nebo CrCl <30 ml/min).

Průměrná expozice dexamfetaminu v ustáleném stavu byla na základě analýzy populační farmakokinetiky přibližně o 44 % vyšší u pediatrických pacientů ve věku 4 až 5 let v porovnání s pediatrickou populací pacientů ve věku 6 až 11 let léčených stejnou dávkou (30 mg/den).

Ve studii u 47 subjektů ve věku 55 let nebo starších byla clearance dexamfetaminu přibližně 0,7 l/hod/kg u subjektů ve věku 55 až 74 let a 0,55 l/hod/kg u subjektů ≥ 75 let věku. Ta je mírně snižená ve srovnání s mladšími dospělými (přibližně 1 l/hod/kg u subjektů ve věku 18 až 45 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie potenciálu zneužívání ukazují, že lisdexamfetamin-dimesilát může u potkanů a opic navodit subjektivní účinky, které jsou podobné účinkům stimulancia CNS dexamfetaminu, jejichž nástup je ale opožděn a přechodný, zatímco odměňující účinky stanovené ve studiích se samopodáváním jsou nižší než u methylfenidátu nebo kokainu.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání byly hlavními zjištěními změny chování, jako je zvýšená aktivita typická pro podání stimulancií, se souvisejícím poklesem zvýšení tělesné hmotnosti, měření růstu a příjmu potravy, jež se považují za důsledek přemrštěné farmakologické odpovědi.

Lisdexamfetamin-dimesilát nevykazoval genotoxicitu *in vitro* v Amesově testu a testováním na myších lymfomových buňkách ani *in vivo* v mikronukleovém testu kostní dřeně u myši. Studie kancerogenity lisdexamfetamin-dimesilátu nebyly provedeny. Ve studiích, ve kterých se D- a L-amfetamin (poměr enantiomerů 1:1) podával myším a potkanům v potravě po dobu 2 let v dávkách až 30 mg/kg/den u samců myši, 19 mg/kg/den u samic myši a 5 mg/kg/den u samců a samic potkanů nebyly zjištěny žádné důkazy kancerogenity.

Lisdexamfetamin-dimesilát podávaný perorálně březím potkanům v dávkách až 40 mg/kg/den a králíkům v dávkách až 120 mg/kg/den neměl žádný vliv na embryofetální vývoj ani přežití.

Po opakovaném podávání lisdexamfetamin-dimesilátu juvenilním potkanům a psům nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na vývoj nervového systému nebo reprodukční funkce.

Bylo prokázáno, že akutní podání vysokých dávek amfetaminu (D- nebo D,L-) navozuje u hlodavců dlouhotrvající neurotoxické účinky, včetně ireverzibilního poškození nervových vláken. Nicméně v definitivních studiích toxicity lisdexamfetamin-dimesilátu u mláďat potkanů a psů nebyly nežádoucí změny centrálního nervového systému zjevné. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Amfetamin (poměr enantiomeru D- a L- 3:1) v dávkách do 20 mg/kg/den neovlivňoval nepříznivě fertilitu ani časný embryonální vývoj u potkanů.

Řada studií u hlodavců ukazuje, že prenatální nebo časná postnatální expozice amfetaminu (D- nebo D,L-) v dávkách podobných dávkám používaným klinicky může vést k dlouhodobým neurochemickým a behaviorálním změnám. Hlášené behaviorální účinky zahrnují deficitory učení a paměti, narušenou lokomotorickou aktivitu a změny sexuálních funkcí. Podobné studie s lisdexamfetamin-dimesilátem provedeny nebyly. Nicméně hodnocení fertility po ukončení léčby lisdexamfetamin-dimesilátem bylo zahrnuto do studie toxicity u mladých potkanů bez pozorovaných nežádoucích účinků na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza (E 460)
sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
magnesium-stearát (E 470b)

Tělo a víčko tobolek

želatina (E 441)
tiskový inkoust (šelak, propylenglykol a černý oxid železitý (E 172))

Barviva ve víčku tobolky

20 mg

oxid titaničitý (E 171)

30 mg

oxid titaničitý (E 171)

erythrosin (E 127)

chinolinová žluť (E 104)

40 mg

oxid titaničitý (E 171)

brilantní modř FCF (E 133)

červeň allura AC (E 129)

50 mg

oxid titaničitý (E 171)

brilantní modř FCF (E 133)

60 mg

oxid titaničitý (E 171)

erythrosin (E 127)

brilantní modř FCF (E 133)

70 mg

oxid titaničitý (E 171)

brilantní modř FCF (E 133)

erythrosin (E 127)

chinolinová žluť (E 104)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá lahvička z HDPE (polyethylenu o vysoké hustotě) s dětským bezpečnostním (PP) uzávěrem a válečkem s 1 g silikagelového vysoušedla.

Vysoušedlo se nesmí polykat.

Velikosti balení: 30 nebo 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

20 mg: 06/328/22-C
30 mg: 06/329/22-C
40 mg: 06/330/22-C
50 mg: 06/331/22-C
60 mg: 06/332/22-C
70 mg: 06/333/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2025