

Sp. zn. sukls185639/2022, sukls185640/2022, sukls185642/2022, sukls185643/2022,
sukls185644/2022, sukls185646/2022

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 tvrdé tobolky:

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

Livizux 30 mg tvrdé tobolky:

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

Livizux 40 mg tvrdé tobolky:

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

Livizux 50 mg tvrdé tobolky:

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

Livizux 60 mg tvrdé tobolky:

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

Livizux 70 mg tvrdé tobolky:

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

Pomocná látka se známým účinkem

40 mg:

Tobolka přípravku Livizux 40 mg tvrdé tobolky 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 tvrdé tobolky

Bílé tělo a bílé víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

Livizux 30 mg tvrdé tobolky

Bílé tělo a oranžové víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

Livizux 40mg tvrdé tobolky

Bílé tělo a světle modré víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

Livizux 50 mg tvrdé tobolky

Bílé tělo a tmavě modré víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

Livizux 60 mg tvrdé tobolky

Modré tělo a modré víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

Livizux 70 mg tvrdé tobolky

Modré tělo a oranžové víčko, 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. Rozměry tobolky jsou 15,7 mm × 5,7 mm.

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 dětí od 6 let, pokud se odpověď na předchozí léčbu methylfenidátem považuje za klinicky neodpovídající.

Léčba musí probíhat pod dohledem odborníka na poruchy chování v dětství a dospívání. Diagnóza se musí stanovit podle 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 a sociální opatření stejně tak jako farmakoterapii, přičemž jeho cílem je dosáhnout stabilizace dítěte 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.

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 odlišného používání.

Nezbytné je odpovídající umístění dítěte ve vzdělávacím systému, přičemž je obvykle nezbytná psychosociální intervence. Použití lisdexamfetamin-dimesilátu má vždy odpovídat tomuto postupu v souladu se schválenou indikací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se musí zahajovat pod dohledem příslušného odborníka na poruchy chování u 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 a přesný záznam výšky a tělesné hmotnosti před zahájením léčby na růstovém grafu (viz body 4.3 a 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 růst, psychiatrický a kardiovaskulární stav (viz také bod 4.4).
- Při každé úpravě dávky a poté vždy nejméně po 6 měsících je nutno zaznamenávat (do centilového grafu) krevní tlak a pulz;
- Nejméně jednou za 6 měsíců se do růstového grafu má zaznamenávat výška, tělesná hmotnost a chuť k jídlu;
- 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.

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.

Způsob podání

Přípravek Livizux 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.

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.

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.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na sympatomimetické aminy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) nebo během 14 dnů po léčbě IMAO (mohla by nastat hypertenzní krize; viz bod 4.5).
- Hypertyreóza nebo tyreotoxikóza.
- Stav 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.

Při zneužívání stimulancií došlo ke vzniku tolerance, extrémní psychické závislosti a závažné sociální invaliditě. Existují zprávy o pacientech, kteří si zvýšili dávkování amfetaminu na úroveň mnohokrát přesahující úroveň doporučenou. Náhlé vysazení po dlouhodobém podávání vysokých dávek vede k extrémní únavě a duševnímu útlumu. Změny jsou rovněž zaznamenány na spánkovém EEG. Projevy chronické intoxikace amfetaminu mohou zahrnovat závažné dermatózy, výraznou insomnií, podrážděnost, hyperaktivitu a změny osobnosti. Nejzávažnějším projevem chronické intoxikace je psychóza, často klinicky neodlišitelná od schizofrenie.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Náhlá smrt u pacientů se stávajícími strukturálními srdečními abnormalitami nebo jinými závažnými 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 stimulantů 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 stimulantů 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).

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 stimulanty 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 stimulantů může u pacientů se stávajícími psychotickými poruchami exacerbovat příznaky poruch chování a poruch myšlení.

Bipolární porucha

Zvláštní opatrnosti je třeba při používání stimulantů 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 stimulanty 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 vhodné 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 lisdexamfetamin-dimesilátu. Stimulancia mohou agresivní chování nebo hostilitu vyvolávat. Pacienty 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 dětí a jejich rodin musí provést klinické vyšetření týkající se tiků a Touretteova syndromu.

Dlouhodobé potlačení růstu (výšky a tělesné hmotnosti)

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 lisdexamfetamin-dimesilátu, +0,87 (1,102) kg u placeba a -1,36 (1,552) kg u methylfenidát-hydrochloridu.

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 lisdexamfetamin-dimesilátu, aby se u pacienta minimalizovalo riziko možného předávkování.

Použití s jinými sympatomimetiky

Lisdexamfetamin-dimesilát 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

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 lisdexamfetamin-dimesilátem ovlivněny

Guanfacin s prodlouženým uvolňováním: ve studii lékových interakcí navodilo podání guanfacinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lisdexamfetamin-dimesilátem 19% zvýšení maximálních plasmatických koncentrací guanfacinu (C_{max}), 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 inhibítozem 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 prodlužují 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 amfetaminy sníženy

Antihypertenziva: amfetaminy 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 abstinenční 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

Lékař má léčbu lisdexamfetamin-dimesilátem prodiskutovat s pacientkami, které již začaly menstruovat. Lisdexamfetamin-dimesilát lze používat během těhotenství, pouze pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Amfetaminy se vylučují do lidského mléka. Lisdexamfetamin-dimesilát 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 lisdexamfetamin-dimesilátu na lidskou fertilitu nebyly studovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lisdexamfetamin-dimesilát 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

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované při léčbě lisdexamfetamin-dimesilátem odrážejí zejména nežádoucí účinky běžně spojované s používáním stimulancií. Velmi časté nežádoucí účinky zahrnují snížení chuti k jídlu, insomni, sucho v ústech, bolest hlavy, bolest v horní části břicha a snížení tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí všechny nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních a v rámci spontánních hlášení. Následující definice platí pro terminologii frekvence používanou níže:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Hvězdička (*) označuje, že pod tabulkou jsou o příslušném nežádoucím účinku uvedeny další informace.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních a v rámci spontánních hlášení

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Děti (6 až 12 let)	Dospívající (13 až 17 let)	Dospělí
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo	Není známo	Není známo
	Hypersenzitivita	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Psychiatrické poruchy	*Insomnie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Agitovanost	Méně časté	Méně časté	Časté
	Anxieta	Méně časté	Časté	Časté
	Logorea	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Snížení libida	Neuplatňuje se	Nebylo hlášeno	Časté
	Deprese	Méně časté	Časté	Méně časté
	Tik	Časté	Méně časté	Méně časté
	Emoční labilita	Časté	Méně časté	Časté
	Dysforie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Euforie	Četnost není známa	Méně časté	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita	Méně časté	Méně časté	Časté
	Bruxismus	Méně časté	Méně časté	Časté
	Dermatitománie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Psychotické epizody	Není známo	Není známo	Není známo
	Mánie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Halucinace	Méně časté	Méně časté	Není známo
Agresivita	Časté	Méně časté	Není známo	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Závrat'	Časté	Časté	Časté
	Neklid	Méně časté	Časté	Časté
	Třes	Méně časté	Časté	Časté
	Somnolence	Časté	Časté	Méně časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Děti (6 až 12 let)	Dospívající (13 až 17 let)	Dospělí
	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 tkáň	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	Erektální 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při léčení předávkovaných pacientů je třeba vzít v úvahu prodloužené uvolňování dexamfetaminu po podání lisdexamfetamin-dimesilátu.

Projevy akutního předávkování amfetaminy 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 může zahrnovat podávání aktivního uhlí, projímadel a sedací.

Lisdexamfetamin a dexamfetamin nejsou dialyzovatelné.

Při předávkování amfetaminy se poradte 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: 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 erytrocyty na dexamfetamin, který je zodpovědný za aktivitu léčivého přípravku.

Amfetaminy 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 lisdexamfetamin-dimesilátu 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 pivotní evropské studii fáze 3 SPD489-325. V této sedmitýdenní randomizované, dvojitě zaslepené, dávkově optimalizované, placebem a aktivním komparátorem kontrolované studii vykazoval lisdexamfetamin-dimesilát významně vyšší účinnost než placebo.

ADHD hodnotící stupnice (rating scale) je měřítkem základních příznaků ADHD. Průměrné snížení celkového skóre ADHD-RS-IV upraveného podle placebo 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 vykazovalo 75,0 % subjektů léčených lisdexamfetamin-dimesilátem zlepšení (definováno jako „velmi velké zlepšení“ nebo „velké zlepšení“) na hodnotící 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 v cílovém parametru¹ (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 placebo)	1,804	N/A	1,263
Hodnota p (oproti placebo)	<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)
Rozdíl v odpovědi oproti placebo	61,0	N/A	45,6
Hodnota p (oproti placebo)	<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)

	Lisdexamfetamin-dimesilát	Placebo	Methylfenidát-hydrochlorid
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 Cílový parametr = 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 $\geq 30\%$

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 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 (TEAE, *treatment emergent adverse events*) 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 lisdexamfetaminem 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 [Concerta]). 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 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 v cílovém parametru 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 (při poslední návštěvě v rámci studie na CGI-I) (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Změna celkového skóre ADHD-RS oproti výchozím hodnotám a změna CGI-I

v cílovém parametru (úplný analyzovaný soubor)

SPD489-405	Primární ADHD-RS-IV v 8.týdnu		Placebo	SPD489	OROS-MPH	
	Výchozí celkové skóre	N Průměr (SE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)	
	Změna v 8. týdnu oproti výchozím hodnotám	N Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -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 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)	
	Změna v 6. týdnu oproti výchozím hodnotám	N Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)	
	Rozdíl mezi lisdexamfetaminem a OROS-MPH	Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost účinku ^[b] Hodnota p	NA	-3,4 (1,04) -5,4, -1,3 0,33 0,0013	NA	
	Rozdíl mezi léčivou látkou a placebem	Průměr metodou nejmenších	NA			

	čtverců (SE) ^[a] (95% CI) ^[a] Velikost účinku ^[b] Hodnota p		-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 placebo ^[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 lisdexamfetamin-dimesilátu při léčbě ADHD byla stanovena ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami, která byla provedena u 420 dospělých pacientů ve věku 18 až 55 let, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro ADHD. Významná

zlepšení příznaků ADHD podle hodnocení řešitele využívajícího ADHD-RS celkové skóre u dospělých byla pozorována u všech dávek lisdexamfetamin-dimesilátu v porovnání s placebem. Léčba lisdexamfetamin-dimesilátem v porovnání s placebem významně snižovala stupeň funkčního zhoršení, měřeno zlepšením na stupnici CGI-I.

Kromě toho bylo udržení účinku prokázáno ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii vysazení léčby, do které byli zařazeni dospělí (n=123), kteří splňovali kritéria DSM-IV pro ADHD a kteří, při vstupu do studie, byli léčeni lisdexamfetamin-dimesilátem po dobu nejméně 6 měsíců. Ve dvojitě zaslepené, randomizované fázi vysazování léčby splnil kritéria relapsu významně nižší podíl pacientů (8,9 %) léčených lisdexamfetamin-dimesilátem ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (75,0 %). Relaps byl definován jako $\geq 50\%$ zvýšení celkového skóre ADHD-RS-IV od randomizace a zvýšení skóre CGI-S o ≥ 2 body ve srovnání se skóre CGI-S při randomizaci.

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 lisdexamfetaminu, 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 l-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 dexamfetaminu 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 amfetaminu 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.

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 deficity učení a paměti, narušenou lokomotorickou aktivitu a změny sexuálních funkcí. Podobné studie s lisdexamfetaminem 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 typu 102 (E 460)
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
magnesium-stearát (E 470b)

Tělo a víčko tobolek

želatina
šedý inkoust (šelak a černý oxid železitý (E 172))

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 žlut' (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

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě se širokým kruhovým hrdlem a dvoudílným dětským bezpečnostním uzávěrem a válečkem s 1 g silikagelového vysoušedla.

Velikosti balení: 30 nebo 100 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

4. 1. 2024