FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elvanse Adultos 30 mg cápsulas duras
Elvanse Adultos 50 mg cápsulas duras
Elvanse Adultos 70 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas duras de 30 mg: Cada cápsula contiene 30 mg de lisdexanfetamina dimesilato, equivalente a 8,9 mg de dexanfetamina.

Cápsulas duras de 50 mg: Cada cápsula contiene 50 mg de lisdexanfetamina dimesilato, equivalente a 14,8 mg de dexanfetamina.

Cápsulas duras de 70 mg: Cada cápsula contiene 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato, equivalente a 20,8 mg de dexanfetamina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Elvanse Adultos 30 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa rosa opaca, impresión ‘S489’ y ‘30 mg’ en tinta negra.
Elvanse Adultos 50 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa azul opaca, impresión ‘S489’ y ‘50 mg’ en tinta negra.
Elvanse Adultos 70 mg cápsulas duras: cuerpo azul opaco y tapa rosa opaca, impresión ‘S489’ y ‘70 mg’ en tinta negra.

Cada cápsula mide aproximadamente 16 mm de largo y 6 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Elvanse Adultos está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en adultos con síntomas de TDAH preexistentes en la infancia.

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento. El diagnóstico debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente según los criterios de DSM o las directrices de CIE vigentes. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas.

En adultos, se requiere la presencia de síntomas preexistentes del TDAH en la infancia y se deben confirmar de forma retrospectiva (basándose en la historia clínica del paciente o, en caso de no estar

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

disponible, mediante instrumentos o entrevistas estructurados y adecuados). Según el criterio clínico, los pacientes deben tener TDAH de intensidad al menos moderada, indicada por una alteración funcional al menos moderada en dos o más entornos (por ejemplo, desempeño social, académico y/o ocupacional), que afecta a diversos aspectos de la vida de la persona.

Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una prueba diagnóstica única. El diagnóstico correcto requiere el uso de recursos médicos y psicológicos, educativos y sociales especializados.

Elvanse Adultos no está indicado en todos los pacientes adultos con TDAH y la decisión de utilizar el medicamento debe tener en cuenta el perfil del paciente, que incluye una evaluación exhaustiva de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente, el potencial de abuso, mal uso o uso ilícito y la respuesta clínica a cualquier tratamiento farmacológico previo para el TDAH.

Un programa de tratamiento integral normalmente incluye medidas psicológicas, educativas, del comportamiento, ocupacionales y sociales así como farmacoterapia, según sea necesario, y su objetivo es estabilizar al paciente adulto con un síndrome del comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir una historia crónica de dificultad de atención, distracción, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un adecuado especialista en trastornos del comportamiento.

Evaluación previa al tratamiento

Antes de prescribir el medicamento, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente que incluya la presión arterial y el ritmo cardíaco. Se debe recoger un historial completo del paciente que incluya medicación concomitante, trastornos o síntomas comórbidos médicos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte cardíaca súbita/inexplicable y un registro exacto del peso previo al tratamiento (ver sección 4.4).

En concordancia con otros estimulantes, se debe considerar la posibilidad de abuso, mal uso o uso ilícito de Elvanse Adultos antes de prescribirse (ver sección 4.4).

Seguimiento continuo

Se debe realizar una evaluación continuada del estado psiquiátrico y cardiovascular del paciente (ver también la sección 4.4).

- La presión arterial y el pulso se deben registrar cada vez que se ajuste la dosis y después al menos cada seis meses.
- En adultos, se debe registrar el peso con regularidad.
- El desarrollo de trastornos psiquiátricos *de novo* o el empeoramiento de los preexistentes deben controlarse cada vez que se ajuste la dosis y después al menos cada seis meses y en cada visita.

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes ante el riesgo de un posible abuso, mal uso o uso ilícito de Elvanse Adultos.

Posología

La dosis debe individualizarse según las necesidades terapéuticas y la respuesta del paciente. Es necesario realizar un ajuste cuidadoso de la dosis al inicio del tratamiento con Elvanse Adultos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La dosis de inicio es 30 mg una vez al día por la mañana. La dosis puede aumentarse en incrementos de 20 mg a intervalos de aproximadamente una semana. Elvanse Adultos debe administrarse por vía oral a la dosis efectiva más baja.

La dosis máxima recomendada es de 70 mg/día; dosis superiores no se han estudiado.

Si los síntomas no mejoran después de un ajuste apropiado de la dosis durante un periodo de 1 mes se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o si aparecen otros efectos adversos intolerables, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados acerca del uso en pacientes de edad avanzada; por tanto, es necesario realizar una evaluación exhaustiva antes del tratamiento y supervisar de forma continuada la presión arterial y el estado cardiovascular (ver secciones 4.3 y 4.4). El aclaramiento de la dexanfetamina se reduce en los pacientes de edad avanzada, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Debido al aclaramiento reducido en los pacientes con insuficiencia renal grave (FG 15 a < 30 ml/min/1,73 m^2 o ClCr < 30 ml/min), la dosis máxima no debe superar los 50 mg/día. En pacientes que reciben diálisis se debe considerar reducir aún más la dosis. La lisdexanfetamina y la dexanfetamina no son dializables.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Elvanse Adultos no está indicado para niños.

Para pacientes de 6 a 17 años de edad, puede haber disponibles otros medicamentos que contengan lisdexanfetamina. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Elvanse Adultos no se debe utilizar en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

Forma de administración

Elvanse Adultos puede tomarse con o sin alimentos.

Elvanse Adultos puede tragarse entero o bien puede abrirse la cápsula y vaciar y mezclar todo el contenido con un alimento blando como un yogur o en un vaso de agua o zumo de naranja. Si en el contenido ha quedado algo de polvo compacto puede usarse una cucharilla para deshacer el polvo en el alimento blando o el líquido. Debe agitarse el contenido hasta que se disperse totalmente. El paciente debe tomar todo el alimento blando o el líquido con el medicamento mezclado de forma inmediata, no debe guardarlo. El principio activo se disuelve totalmente una vez que se dispersa, sin embargo, puede que, una vez que se haya tomado la mezcla, se quede en el vaso o recipiente una película que contiene ingredientes no activos.

El paciente no debe tomar menos de una cápsula al día, ni debe dividir la cápsula.

En caso de haberse saltado una dosis, se puede continuar con la dosis de Elvanse Adultos al día siguiente. Las dosis por la tarde deben evitarse por el potencial de provocar insomnio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Utilización a largo plazo

El tratamiento farmacológico del TDAH puede ser necesario durante periodos prolongados. El médico que decida administrar Elvanse Adultos durante periodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad de Elvanse Adultos por lo menos una vez al año y considerar periodos de prueba sin medicación para evaluar la funcionalidad del paciente sin farmacoterapia, preferiblemente en épocas en las que el paciente no tenga que ir a la escuela o el trabajo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en los 14 días posteriores al tratamiento con IMAO (la consecuencia puede ser una crisis hipertensiva; ver sección 4.5).
Hipertiroidismo o tirotoxicosis.
Estados de agitación.
Enfermedad cardiovascular sintomática.
Arteriosclerosis avanzada.
Hipertensión moderada o grave.
Glaucoma.
Feocromocitoma.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Abuso y dependencia

Los estimulantes, incluido lisdexanfetamina dimesilato, tienen potencial de ser susceptibles de abuso, mal uso, dependencia o uso ilícito para usos no terapéuticos que el médico debe considerar al prescribir este medicamento. El riesgo de mal uso puede ser mayor en adultos (especialmente en adultos jóvenes) que en pacientes pediátricos. Los estimulantes deben utilizarse con precaución en pacientes que presenten un historial de abuso o dependencia de sustancias.

El abuso de anfetaminas puede producir tolerancia y dependencia psicológica con diferentes grados de comportamiento anómalo. Los síntomas del abuso de anfetaminas pueden incluir dermatosis, insomnio, irritabilidad, hiperactividad, labilidad afectiva y psicosis. Se han notificado síntomas de abstinencia como fatiga y depresión.

Debe aconsejarse a los cuidadores y/o pacientes sobre la forma correcta de guardar el medicamento y de desechar el medicamento no utilizado para evitar el uso ilícito (p. ej., a través de amigos o familiares).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos cardiovasculares

Muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros problemas cardíacos graves

Niños y adolescentes: se ha notificado muerte súbita en niños y adolescentes asociada al uso de estimulantes del sistema nervioso central, incluyendo los que padecían anomalías cardíacas estructurales y otros problemas cardíacos graves. Aunque algunos problemas cardíacos graves conllevan en sí mismos un aumento del riesgo de muerte súbita, los medicamentos estimulantes por lo general no deben utilizarse en niños o adolescentes que padecen anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatías, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que puedan ponerlos en situación de vulnerabilidad mayor a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante.

Adultos: se han notificado ictus, infarto de miocardio y muerte súbita asociados al uso de medicamentos estimulantes a las dosis habituales para el TDAH. Aunque se desconoce el papel de los estimulantes en estos casos de pacientes adultos, las personas adultas tienen más probabilidad que los niños de padecer anomalías cardíacas estructurales graves, cardiomiopatías, anomalías del ritmo cardíaco graves, enfermedad arterial coronaria u otros problemas cardíacos graves. En general, las personas adultas que padecen tales anomalías no deben ser tratadas con medicamentos estimulantes.

Hipertensión y otras patologías cardiovasculares

Los medicamentos estimulantes provocan un ligero aumento de la presión arterial media (sobre 2-4 mmHg) y del ritmo cardíaco medio (sobre 3-6 lpm), y pacientes concretos pueden presentar aumentos mayores. No se espera que los cambios medios por sí mismos tengan consecuencias a corto plazo, aunque todos los pacientes deben ser supervisados por si se dan cambios mayores en el ritmo cardíaco y la presión arterial. Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyas patologías subyacentes puedan verse afectadas por aumentos del ritmo cardíaco y de la presión arterial, por ejemplo aquellos que padezcan hipertensión preexistente, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular.

Se ha demostrado que la lisdexanfetamina prolonga el intervalo QTc en algunos pacientes. Debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con cardiopatía o alteraciones electrolíticas relevantes preexistentes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El uso de lisdexanfetamina dimesilato está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares sintomáticas y también en pacientes con hipertensión de moderada a grave (ver sección 4.3). Puesto que la prevalencia de la hipertensión aumenta con la edad, es necesario supervisar de forma continuada la presión arterial y el estado cardiovascular durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Miocardiopatía

Se han notificado casos de miocardiopatía con el uso crónico de anfetaminas. También se han notificado con lisdexanfetamina dimesilato.

Evaluación del estado cardiovascular de los pacientes que reciben tratamiento con medicamentos estimulantes

Los pacientes a los que se esté considerando administrar un tratamiento con medicamentos estimulantes se les debe realizar una historia clínica detallada (lo cual incluye la evaluación del historial familiar de muerte súbita o arritmia ventricular) y una exploración física para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, además de evaluaciones cardíacas ulteriores si los hallazgos sugieren tal patología (por ejemplo electrocardiograma o ecocardiograma). Los pacientes que desarrollen síntomas tales como dolor torácico de esfuerzo, síncope sin explicación u otros síntomas que sugieran enfermedad cardíaca durante el tratamiento con estimulantes deben someterse a una evaluación cardíaca inmediata.

Efectos psiquiátricos

Psicosis preexistente

En pacientes con trastornos psicóticos preexistentes, la administración de estimulantes puede exacerbar los síntomas de trastornos del comportamiento y de pensamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastorno bipolar

Se debe prestar especial cuidado a la hora de utilizar estimulantes para tratar el TDAH en pacientes que padezcan trastorno bipolar comórbido ante la posibilidad de inducir episodios mixtos/maníacos en tales pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con un estimulante, los pacientes con síntomas depresivos comórbidos deben pasar un cribado adecuado para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar; este cribado debe incluir un historial psiquiátrico detallado que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos

Los estimulantes a dosis habituales pueden provocar síntomas psicóticos o maníacos derivados del tratamiento, por ejemplo alucinaciones, pensamiento delirante o manía en niños y adolescentes sin historial previo de enfermedad psicótica o manía. Si aparecen estos síntomas se debe considerar una posible relación causal del estimulante y puede ser apropiado interrumpir el tratamiento.

Agresividad

En niños y adolescentes con TDAH se observa a menudo un comportamiento agresivo u hostilidad y al respecto se han notificado casos en ensayos clínicos y experiencias post-comercialización de algunos medicamentos indicados para el tratamiento del TDAH, incluido lisdexanfetamina dimesilato. Los estimulantes pueden provocar comportamiento agresivo u hostilidad. Los pacientes que empiecen tratamiento para el TDAH deben ser vigilados por si aparecieran o se agravaran el comportamiento agresivo o la hostilidad.

Tics

Se ha notificado que los estimulantes exacerban los tics motores y vocales y el síndrome de Tourette. Por lo tanto, antes de utilizar medicamentos estimulantes se debe realizar una evaluación clínica de tics y síndrome de Tourette.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efecto en el peso a largo plazo

Los estimulantes se han asociado con pérdida de peso. Durante el tratamiento con estimulantes se debe realizar un seguimiento del peso y puede ser necesario interrumpir el tratamiento de los pacientes que están perdiendo peso.

Crisis convulsivas

Existen indicios clínicos que demuestran que los estimulantes pueden reducir el umbral convulsivo en pacientes con un historial previo de crisis convulsivas, en pacientes con anomalías previas del EEG sin evidencia de crisis y, en casos muy raros, en pacientes sin historial de crisis y sin indicios de crisis en el EEG. Si se presentan crisis de nueva aparición o empeoramiento de las crisis, debe interrumpirse la medicación.

Alteración visual

Se ha notificado dificultad de acomodación y visión borrosa durante el tratamiento con estimulantes.

Prescripción y dispensación

Se debe prescribir o dispensar la menor cantidad posible de lisdexanfetamina dimesilato para minimizar el riesgo de una posible sobredosis del paciente.

Uso con otros medicamentos simpaticomiméticos

Lisdexanfetamina dimesilato debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban otros medicamentos simpaticomiméticos (ver sección 4.5).

Excipiente con efecto conocido

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibición enzimática *in vitro*

Lisdexanfetamina dimesilato no fue un inhibidor *in vitro* de las isoformas humanas principales de CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en suspensiones microsómicas hepáticas humanas, ni tampoco un inductor *in vitro* de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 en hepatocitos humanos frescos cultivados. Lisdexanfetamina dimesilato no fue un sustrato *in vitro* de P-gp en células MDCKII ni un inhibidor *in vitro* de P-gp en células Caco-2 y, por lo tanto, es poco probable que intervenga en interacciones clínicas con medicamentos transportados por la bomba de P-gp.

Un estudio *in vivo* en humanos de lisdexanfetamina dimesilato no produjo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de los medicamentos metabolizados por CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 o CYP3A.

Agentes cuyos niveles sanguíneos se pueden ver afectados por lisdexanfetamina dimesilato

Guanfacina de liberación prolongada: en un estudio de interacción de medicamentos, la administración de guanfacina de liberación prolongada en combinación con lisdexanfetamina dimesilato indujo un aumento del 19 % de las concentraciones máximas de guanfacina en plasma ($C_{máx}$), mientras que la exposición (área bajo la curva; AUC) aumentó un 7 %. No se espera que estos pequeños cambios sean significativos a nivel clínico. En este estudio no se observó ningún efecto en la exposición a la dexanfetamina tras la coadministración de guanfacina de liberación prolongada y lisdexanfetamina dimesilato.

Venlafaxina de liberación prolongada: en un estudio de interacción de medicamentos, la administración de 225 mg de venlafaxina de liberación prolongada, un sustrato del CYP2D6, en combinación con 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato indujo una disminución del 9 % en la $C_{máx}$ y una disminución del 17 % en el AUC del metabolito activo primario o-desmetilvenlafaxina y un aumento del 10 % en la $C_{máx}$ y un aumento del 13 % en el AUC de la venlafaxina. La dexanfetamina puede ser un inhibidor débil de CYP2D6. La lisdexanfetamina no tiene efecto sobre el AUC y la $C_{máx}$ del compuesto de venlafaxina y o-desmetilvenlafaxina. No se espera que estos pequeños cambios sean significativos a nivel clínico. En este estudio, no se observó ningún efecto en la exposición a la dexanfetamina tras la coadministración de venlafaxina de liberación prolongada y lisdexanfetamina dimesilato.

Agentes y condiciones que alteran el pH urinario y afectan a la excreción urinaria y a la vida media de la anfetamina

El ácido ascórbico y otros agentes y condiciones (diuréticos tiazídicos, dietas ricas en proteína animal, diabetes, acidosis respiratoria) acidifican la orina y aumentan la excreción urinaria y disminuyen la vida media de la anfetamina. El bicarbonato de sodio y otros agentes y condiciones (dietas ricas en frutas y verduras, infecciones en las vías urinarias y vómitos) alcalinizan la orina y reducen la excreción urinaria y amplían la vida media de la anfetamina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Inhibidores de la monoamino oxidasa

La anfetamina no debe administrarse durante el tratamiento o como mínimo en los 14 días posteriores a la administración de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) porque puede aumentar la liberación de norepinefrina y otras monoaminas. Esto puede provocar intensas cefaleas y otros signos de crisis hipertensiva. Pueden ocurrir diversos efectos neurológicos tóxicos e hiperpirexia maligna, algunas veces con resultados mortales (ver sección 4.3).

Fármacos serotoninérgicos

La aparición de síndrome serotoninérgico raramente se ha asociado al uso de anfetaminas como, por ejemplo, lisdexanfetamina dimesilato, cuando se administran junto con fármacos serotoninérgicos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). También se han notificado casos de síndrome serotoninérgico asociados a una sobredosis de anfetaminas, incluido lisdexanfetamina dimesilato (ver sección 4.9).

Agentes cuyos efectos pueden verse reducidos por las anfetaminas

Antihipertensivos: las anfetaminas pueden reducir la eficacia de la guanetidina u otros medicamentos antihipertensivos.

Agentes cuyos efectos pueden verse potenciados por las anfetaminas

Las anfetaminas potencian el efecto analgésico de los analgésicos narcóticos.

Agentes que pueden reducir el efecto de las anfetaminas

Clorpromazina: la clorpromazina bloquea los receptores de dopamina y norepinefrina, con lo cual inhibe los efectos estimulantes centrales de las anfetaminas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Haloperidol: el haloperidol bloquea los receptores de dopamina, con lo cual inhibe los efectos estimulantes centrales de las anfetaminas.

Carbonato de litio: los efectos anorexígenos y estimulantes de las anfetaminas pueden verse inhibidos por el carbonato de litio.

Uso con alcohol

Existen datos limitados sobre la posible interacción con el alcohol.

Interacciones medicamentosas en pruebas de laboratorio

Las anfetaminas pueden provocar un aumento significativo de los niveles de corticosteroides en plasma. Este aumento es mayor por la tarde. Las anfetaminas pueden interferir con las determinaciones de esteroides en la orina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La dexanfetamina, el metabolito activo de la lisdexanfetamina, atraviesa la barrera placentaria. Los datos de un estudio de cohortes en un total de aproximadamente 5.570 embarazos expuestos a anfetaminas en el primer trimestre no parecen indicar un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los datos de otro estudio de cohortes en aproximadamente 3.100 embarazos expuestos a anfetaminas durante las primeras 20 semanas de embarazo parecen indicar un mayor riesgo de preeclampsia y parto prematuro. Los recién nacidos expuestos a anfetamina durante el embarazo pueden presentar síntomas de abstinencia.

En estudios de reproducción animal, lisdexanfetamina dimesilato no tuvo efecto en el desarrollo o supervivencia embriofetal cuando se administró de forma oral a ratas y conejas preñadas (ver sección 5.3). La administración de lisdexanfetamina dimesilato a ratas jóvenes se asoció con reducciones en las medidas de crecimiento a exposiciones clínicamente relevantes.

El médico debe informar sobre el tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato en lo referente a la posibilidad de embarazo o lactancia a las pacientes en edad fértil. Lisdexanfetamina dimesilato solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Las anfetaminas se excretan en la leche materna. Lisdexanfetamina dimesilato no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los efectos de lisdexanfetamina dimesilato sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano no se han investigado en estudios de reproducción animal. Las anfetaminas no han mostrado efectos perjudiciales

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

en la fertilidad en un estudio con ratas (ver sección 5.3). El efecto de lisdexanfetamina dimesilato en la fertilidad en humanos no ha sido investigado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lisdexanfetamina dimesilato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación y visión borrosa. Estos efectos podrían tener una influencia moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe recomendar que si se ven afectados por ellos, eviten cualquier actividad potencialmente peligrosa como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con el tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato en general reflejan los efectos secundarios asociados habitualmente al uso de estimulantes. Las reacciones adversas muy frecuentes observadas en adultos incluyen disminución del apetito, insomnio, boca seca y cefalea.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de ahora en adelante:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100)
Raras (≥1/10 000 a <1/1 000)
Muy raras (<1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El asterisco (*) indica que se ofrece información adicional sobre la reacción adversa en particular al final de la tabla.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Niños (6 a 12 años)**	**Adolescentes (13 a 17 años)**	**Adultos**
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	*Insomnio	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Agitación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Ansiedad	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Logorrea	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Disminución de la libido	No procede	No se ha notificado	Frecuente
	Depresión	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Tic	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Labilidad afectiva	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Disforia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Euforia	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperactividad psicomotora	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Niños (6 a 12 años)	Adolescentes (13 a 17 años)	Adultos
	Bruxismo	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Trastorno obsesivo-compulsivo (incluidas tricotilomanía y dermatilomanía)	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Episodios psicóticos	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Manía	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alucinación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
	Agresividad	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
	Agravamiento del trastorno de Tourette	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
	Mareo	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Inquietud	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Temblor	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Crisis convulsivas	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Discinesia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Midriasis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
	Ojo seco	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Palpitaciones	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Prolongación del QTc	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Cardiomiopatía	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Epistaxis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Dolor en la parte superior abdominal	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
	Náusea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Vómito	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	*Hepatitis eosinofílica	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Erupción	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	*Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	*Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	No procede	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Irritabilidad	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Sensación de inquietud	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Pirexia	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Niños (6 a 12 años)	Adolescentes (13 a 17 años)	Adultos
complementarias	*Disminución de peso	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insomnio

Incluye insomnio, insomnio de conciliación, insomnio de despertar precoz e insomnio terminal.

Disminución de peso en población pediátrica

En un ensayo controlado de 4 semanas con lisdexanfetamina dimesilato en niños de 6 a 12 años, la pérdida de peso promedio desde el inicio hasta el final fue de 0,4, 0,9 y 1,1 kg, para pacientes asignados a recibir 30 mg, 50 mg y 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato respectivamente, en comparación con un aumento de peso de 0,5 kg para los pacientes que recibieron placebo. Las dosis más altas se asociaron con una mayor pérdida de peso en las 4 semanas de tratamiento. Un cuidadoso seguimiento del peso en niños de 6 a 12 años que recibieron dimesilato de lisdexanfetamina durante 12 meses sugiere que el tratamiento continuo (es decir, el tratamiento durante 7 días a la semana durante todo el año) reduce la tasa de crecimiento medida por el peso corporal, como lo demuestra un cambio medio normalizado por sexo desde el inicio en percentil de -13,4 durante 1 año. Los percentiles promedio al inicio (n = 271) y a los 12 meses (n = 146) fueron 60,9 y 47,2, respectivamente.

En un ensayo controlado de 4 semanas con lisdexanfetamina dimesilato en adolescentes de 13 a 17 años, la pérdida de peso promedio desde el inicio hasta el punto final fue de 1,2, 1,9 y 2,3 kg para los pacientes asignados a recibir 30 mg, 50 mg y 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina respectivamente , en comparación con un aumento de peso de 0,9 kg para los pacientes que recibieron placebo. Un cuidadoso seguimiento del peso en adolescentes de 13 a 17 años que recibieron dimesilato de lisdexanfetamina durante 12 meses sugiere que el tratamiento continuo (es decir, el tratamiento durante 7 días a la semana durante todo el año) reduce la tasa de crecimiento medida por el peso corporal, como lo demuestra la edad y cambio medio normalizado por sexo desde el inicio en percentil de -6,5 durante 1 año. Los percentiles promedio al inicio (n = 265) ya los 12 meses (n=156) fueron 66,0 y 61,5, respectivamente.

En niños y adolescentes (de 6 a 17 años) que recibieron lisdexanfetamina dimesilato durante dos años, el control cuidadoso del peso sugirió que la medicación constante (es decir, el tratamiento durante 7 días a la semana durante los dos años) resultó en una desaceleración del crecimiento según peso corporal medido. En niños y adolescentes, los percentiles de peso promedio y las desviaciones estándar (DE) al inicio (n = 314) y a los 24 meses (semana 104, n = 189), fueron 65,4 (DE 27,11) y 48,2 (DE 29,94), respectivamente. El cambio medio normalizado por edad y sexo desde el inicio en el percentil durante 2 años fue -16,9 (DE 17,33).

En un ensayo clínico controlado con lisdexanfetamina dimesilato en niños de 4 a 5 años que recibieron 5-30 mg de lisdexanfetamina dimesilato, no hubo cambios clínicamente significativos en el peso desde el inicio después de 6 semanas de seguimiento. En un estudio de extensión abierto durante 12 meses, el seguimiento cuidadoso del peso en niños de 4 a 5 años que recibieron lisdexanfetamina dimesilato sugiere que el tratamiento continuo (es decir, tratamiento durante 7 días a la semana durante todo el año) reduce la tasa de crecimiento medido por peso corporal como lo demuestra un cambio medio normalizado por edad y sexo desde el inicio en percentil de -17,92 (DE = 13,767) durante 1 año. Los percentiles medios al inicio (n = 113) ya los 12 meses (n = 69) fueron 66,51 (DE = 25,173) y 47,45 (DE = 26,144), respectivamente.

Hepatitis eosinofílica
No se notificaron casos en los ensayos clínicos.

Angioedema
No se notificaron casos en los ensayos clínicos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Síndrome de Stevens-Johnson
No se notificaron casos en los ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta la liberación prolongada de dexanfetamina tras la administración de lisdexanfetamina dimesilato.

Las manifestaciones de sobredosis aguda por anfetaminas incluyen inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración rápida, confusión, agresividad, alucinaciones, estados de pánico, hiperpirexia y rabdomiolisis. Tras la estimulación del sistema nervioso normalmente se producen fatiga y depresión. Los efectos cardiovasculares incluyen arritmias, hipertensión o hipotensión y colapso circulatorio. Se puede producir miocardiopatía de *takotsubo*. Los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. La intoxicación letal suele venir precedida por convulsiones y coma.

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) asociados a una sobredosis de anfetamina. Los síntomas que indican la presencia de SEPR incluyen cefalea, alteración del estado mental, crisis convulsivas y alteraciones visuales. El diagnóstico debe confirmarse mediante un procedimiento radiológico (por ejemplo, una resonancia magnética). Los síntomas del SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o una hemorragia cerebral.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de anfetaminas. El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetaminas es principalmente sintomático y puede incluir la , administración de carbón activado, administración de un catártico y sedación.

La lisdexanfetamina y la dexanfetamina no son dializables.

En caso de sobredosis de anfetaminas, consulte a un centro de toxicología para solicitar instrucciones o aplique el tratamiento indicado clínicamente. La duración prolongada de la acción de la anfetamina debe tenerse en cuenta al tratar a los pacientes con sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06 BA12.

Mecanismo de acción

Lisdexanfetamina dimesilato es un profármaco farmacológicamente inactivo. Tras la administración oral, la lisdexanfetamina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y se hidroliza primordialmente por parte de los eritrocitos en dexanfetamina, que es responsable de la actividad del fármaco.

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminas con actividad de estimulación del sistema nervioso central. El mecanismo de acción terapéutica de la anfetamina en el TDAH no se conoce

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

totalmente, sin embargo se piensa que se debe a su capacidad de bloquear la reabsorción de norepinefrina y dopamina en la neurona presináptica y aumentar la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. El profármaco, la lisdexanfetamina, no se une a los lugares responsables de la reabsorción de norepinefrina y dopamina *in vitro.*

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de lisdexanfetamina dimesilato en el tratamiento del TDAH se ha demostrado en cuatro ensayos controlados en adultos, tres estudios controlados en adolescentes de 13 a 17 años, tres ensayos controlados en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) y tres estudios controlados en niños de 6 a 12 años. Los pacientes de todos estos estudios cumplían con los criterios DSM-IV-TR para el TDAH.

En los ensayos clínicos realizados en niños y adultos, cuando lisdexanfetamina dimesilato se tomaba una vez al día por la mañana, la eficacia continuaba 14 horas después de la administración en adultos y 13 horas después en niños.

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia de lisdexanfetamina dimesilato en el tratamiento de adultos que cumplían los criterios del DSM-IV para el TDAH en cuatro ensayos controlados en los que fueron incluidos 846 pacientes.

El estudio 1 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos realizado en adultos (n=420). En este estudio de 4 semanas, los pacientes fueron aleatorizados a grupos de tratamiento con dosis fijas que recibieron dosis finales de 30, 50 o 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato o placebo. Todos los sujetos que recibieron lisdexanfetamina dimesilato comenzaron con la dosis de 30 mg durante la primera semana de tratamiento. A los sujetos asignados a los grupos de dosis de 50 y 70 mg, se les aumentó la dosis en 20 mg por semana hasta alcanzar la dosis asignada. En el momento de la valoración final, se observaron mejorías significativas de los síntomas del TDAH, basándose en las puntuaciones totales del investigador en la escala de puntuación del TDAH (ADHD-RS) para adultos, con todas las dosis de lisdexanfetamina dimesilato en comparación con el placebo (ver la Tabla 1). El tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato redujo de forma significativa el grado de impedimento funcional basándose en la mejoría de la puntuación en la escala de impresión clínica global de mejoría (CGI-I) en comparación con el placebo.

Tabla 1: Cambio desde el valor basal hasta el momento de la valoración final en la puntuación total en ADHD-RS para adultos en el momento de la valoración final[1] (conjunto de análisis completo)

		Placebo	**30 mg**	**50 mg**	**70 mg**
Puntuación total basal	N	62	115	117	120
	Media (DE)	39,4 (6,42)	40,5 (6,21)	40,8 (7,30)	41,0 (6,02)
Cambio desde el valor basal en el momento de valoración final	N	62	115	117	120
	Media de MC (EE)	–8,2 (1,43)	–16,2 (1,06)	–17,4 (1,05)	–18,6 (1,03)
Diferencia ajustada para el placebo	Media de MC (IC del 95 %) Valor p	NA	–8,04 (–12,14, −3,95) <0,0001	–9,16 (–13,25, –5,08) <0,0001	–10,41 (–14,49, –6,33) <0,0001

[1] El momento de la valoración final es la última semana de tratamiento después de la aleatorización en la que se obtiene una puntuación total de ADHD-RS-IV válida.

Nota: se utilizó la prueba de Dunnett para crear los IC y los valores p; los valores p son los valores p ajustados y no se deben comparar con un valor alfa crítico de 0,05.

MC=mínimos cuadrados; DE=desviación estándar; EE=error estándar.

El estudio 2 fue un estudio doble ciego y controlado con placebo de 10 semanas para evaluar el cambio en los comportamientos de las funciones ejecutivas, los resultados clave de calidad de vida, y los síntomas del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

TDAH en adultos con TDAH y un impedimento clínicamente significativo de la función ejecutiva. El estudio incluyó a adultos de 18 a 55 años (n=161) que cumplían los criterios del DSM-IV para el TDAH según una puntuación total ≥65 en la puntuación T en el compuesto ejecutivo global (GEC) del inventario de Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva, versión para adultos (*Behaviour Rating Inventory of Executive Function*, BRIEF-A) notificada por el sujeto y una puntuación ≥28 utilizando la escala ADHD-RS para adultos en la visita inicial. En la semana 10, la puntuación T media en el GEC BRIEF-A notificada por el sujeto fue de 68,3 en el grupo de placebo y de 57,2 en el grupo de SPD489, lo que representa cambios en la media de mínimos cuadrados desde el valor basal de –11,1 y –22,3, respectivamente. El tamaño del efecto fue de 0,74 a favor del grupo de SPD489. La diferencia en el cambio de la media de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la semana 10 (–11,2) fue significativamente mejor en el grupo de lisdexanfetamina dimesilato que en el grupo de placebo (p<0,0001). Las variables secundarias de eficacia del modelo de impacto del TDAH para adultos (*Adult ADHD Impact Module*, AIM-A), la escala ADHD-RS para adultos, la escala CGI-I y la puntuación T del índice de TDAH de la escala del TDAH de Conners para adultos–observador, versión corta (*Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version*, CAARS-O:S) fueron significativamente mejores en el grupo de lisdexanfetamina dimesilato que con el placebo.

El estudio 3 fue un estudio cruzado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio de lisdexanfetamina dimesilato se diseñó para simular un entorno laboral e incluyó a 142 adultos. Tras una fase abierta de cuatro semanas y de optimización de la dosis de lisdexanfetamina dimesilato (30, 50 o 70 mg/día por la mañana), los sujetos fueron aleatorizados a una de dos secuencias de tratamiento: 1) lisdexanfetamina dimesilato (dosis optimizada) seguido de placebo, cada uno durante una semana, o 2) placebo seguido de lisdexanfetamina dimesilato, cada uno durante una semana. Se realizaron evaluaciones de eficacia al final de cada semana, utilizando la Medida del del Producto Permanente de Rendimiento(*Permanent Product Measure of Performance*, PERMP). La escala PERMP es una prueba matemática ajustada según las capacidades que mide la atención en el TDAH. El tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato, en comparación con el placebo, produjo una mejoría estadísticamente significativa en la atención en todos los puntos temporales después de la administración de la dosis, determinada según las puntuaciones totales medias en la escala PERMP a lo largo de un día de evaluación, así como en cada punto temporal medido. Las evaluaciones de PERMP se realizaron antes de la dosis (−0,5 horas) y a las 2, 4, 8, 10, 12 y 14 horas después de la administración de la dosis.

El estudio 4 analizó el mantenimiento de la eficacia. Se trataba de un estudio con un diseño de retirada aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo que se realizó en adultos de 18 a 55 años de edad (n=123) que cumplían los criterios del DSM-IV para el TDAH. Al entrar en el estudio, los sujetos tenían que haber recibido tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato de una manera documentada durante un mínimo de 6 meses y tenían que demostrar una respuesta al tratamiento definida como una puntuación en CGI-S ≤3 y una puntuación total en ADHD-RS para adultos <22. La puntuación total en ADHD-RS para adultos sirve para medir los síntomas principales del TDAH. Los sujetos que mantenían la respuesta al tratamiento a las 3 semanas de la fase de tratamiento abierto (n=116) podían entrar en la fase de retirada aleatorizada y doble ciego y recibir la dosis inicial de lisdexanfetamina dimesilato (n=56) o placebo (n=60). El mantenimiento de la eficacia en los sujetos tratados con lisdexanfetamina dimesilato se demostró por una proporción significativamente menor de fracaso terapéutico (<9 %) en comparación con los sujetos que recibieron placebo (75 %) en la fase de retirada aleatorizada y doble ciego. El fracaso terapéutico se definió como un aumento ≥50 % (empeoramiento) en la puntuación total en la escala ADHD-RS para adultos y un aumento ≥2 puntos en CGI-S en comparación con las puntuaciones al entrar en la fase de retirada aleatorizada y doble ciego.

Población pediátrica

Los efectos de lisdexanfetamina dimesilato en el tratamiento de pacientes pediátricos con TDAH se han demostrado en tres ensayos controlados en niños de 6 a 12 años, en tres estudios controlados en adolescentes de 13 a 17 años y en tres estudios controlados en niños y adolescentes de 6 a 17 años.

En el estudio SPD489-325 se evaluó a 336 pacientes de 6 a 17 años en un estudio doble ciego, aleatorizado, con optimización de la dosis, controlado con placebo y con un grupo de referencia de tratamiento activo de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

7 semanas. La variable principal de eficacia fue la puntuación total en la escala ADHD-RS-IV. Lisdexanfetamina dimesilato mostró una eficacia significativamente mayor que el placebo. La diferencia en el momento de la valoración final en la reducción de las medias de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de la escala ADHD-RS-IV fue de 18,6 ($p<0,001$). En cada visita durante el tratamiento y en el momento de valoración final, el porcentaje de sujetos que cumplieron los criterios de respuesta predefinidos (una reducción del ≥30 % desde el inicio en la puntuación total de la escala ADHD-RS-IV y un valor de CGI-I de 1 o 2) fue significativamente mayor para lisdexanfetamina dimesilato en comparación con el placebo ($p<0,001$). Además, las puntuaciones medias para los síntomas del TDAH tras la interrupción del tratamiento no excedieron las puntuaciones basales previas al tratamiento, lo cual indica que no hubo efecto rebote. Además de una reducción de los síntomas, lisdexanfetamina dimesilato mejoró significativamente los resultados funcionales. En este estudio, el 75,0 % de los sujetos que tomaron lisdexanfetamina dimesilato mostró una "mejoría" (definida como "mejoría muy significativa" o "mejoría significativa") en la escala CGI-I en comparación con el 14,2 % de los sujetos que tomaron placebo ($p<0,001$).

Dos estudios controlados con placebo mostraron resultados semejantes para la puntuación total de ADHD-RS y CGI-I, uno con niños (n=297) y otro con adolescentes (n=314), ambos realizados en los Estados Unidos.

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con activo y con optimización de la dosis en niños y adolescentes de 6 a 17 años (n=267) que cumplían los criterios del DSM-IV para el TDAH y que también tenían una respuesta inadecuada al tratamiento con metilfenidato. En este estudio de 9 semanas, en los pacientes tratados con lisdexanfetamina dimesilato, el tiempo hasta la primera respuesta fue menor que en los pacientes tratados con atomoxetina (mediana 13,0 frente a 21,0 días, respectivamente; $p=0,003$). La respuesta se definió como una puntuación en la escala CGI-I de 1 (mejoría muy significativa) o de 2 (mejoría significativa) en cualquiera de las visitas de tratamiento a doble ciego.

Se han realizado dos estudios doble ciego, de grupos paralelos, con control activo (OROS-MPH) en adolescentes de 13 a 17 años con TDAH. Ambos estudios incluyeron también un brazo de referencia con placebo. El estudio de optimización de la dosis de 8 semanas de duración (SPD489-405) constaba de un periodo de optimización de la dosis de 5 semanas y de un periodo de mantenimiento de la dosis de 3 semanas. Durante el periodo de optimización de la dosis se ajustó la dosis de los pacientes una vez por semana, en función de los acontecimientos adversos al tratamiento (TEAEs) y de la respuesta clínica hasta alcanzar una dosis óptima de 30, 50 o 70 mg/día (para los pacientes en tratamiento con lisdexanfetamina) o 18, 36, 54 o 72 mg/día (para los pacientes en OROS-MPH), que se mantuvo durante el periodo de mantenimiento de 3 semanas. Las dosis medias hasta el momento de la evaluación final fueron 57,9 mg y 55,8 mg para SPD489 y OROS-MPH, respectivamente. En este estudio, ni SPD489 ni OROS-MPH resultaron ser estadísticamente superiores al otro medicamento en la semana 8. El estudio con dosis fija de 6 semanas de duración (SPD489-406) constaba de un periodo de ajuste de dosis forzada de 4 semanas y de un periodo de mantenimiento de la dosis de 2 semanas. Con las dosis más altas de SPD489 (70 mg) y OROS-MPH (72 mg), el tratamiento con SPD489 resultó ser superior al tratamiento con OROS-MPH según determinó tanto el análisis primario de eficacia (cambio desde el inicio en la puntación total en la semana 6 en la escala ADHD-RS) como en el secundario (cambio desde el valor basal hasta el final del estudio en la escala CGI-I) (ver tabla 2).

Tabla 2: Cambio desde el valor basal en la puntuación total en ADHD-RS-IV y criterio de valoración en CGI-I (conjunto de análisis completo)

SPD489-405	**Variable principal en la semana 8 en ADHD-RS-IV**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS-MPH**
	Puntuación total al inicio	N Media (EE)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)
	Cambio desde el inicio en la semana 8	N Media de mínimos cuadrados (EE) [a]	67 –13,4 (1,19)	139 –25,6 (0,82)	152 –23,5 (0,80)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Diferencia entre lisdexanfetamina y OROS-MPH	Media de mínimos cuadrados (EE) [a] (IC del 95 %) [a] Tamaño del efecto [b] Valor P	N/A	–2,1 (1,15) –4,3, 0,2 0,2 0,0717	N/A
	Diferencia entre el activo y el placebo	Media de mínimos cuadrados (EE) [a] (IC del 95 %) [a] Tamaño del efecto [b] Valor P	N/A	–12,2 (1,45) –15,1, –9,4 1,16 <0,0001	–10,1 (1,43) –13,0, –7,3 0,97 <0,0001
	Variable secundaria clave en CGI-I				
	Pacientes analizados (n)		89	178	184
	Con mejoría (%) [c] Sin mejoría (%) [d]		31 (34,8) 58 (65,2)	148 (83,1) 30 (16,9)	149 (81,0) 35 (19,0)
	Lisdexanfetamina frente a OROS-MPH [e] Activo frente a placebo [e]		N/A N/A	0,6165 <0,0001	N/A <0,0001
SPD489-406	**Variable principal en la semana 6 en ADHD-RS-IV**		**Placebo**	**SPD489**	**OROS–MPH**
	Puntuación total al inicio	N Media (EE)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)
	Cambio desde el inicio en la semana 6	N Media de mínimos cuadrados (EE) [a]	93 –17,0 (1,03)	175 –25,4 (0,74)	181 –22,1 (0,73)
	Diferencia entre lisdexanfetamina y OROS-MPH	Media de mínimos cuadrados (EE) [a] (IC del 95 %) [a] Tamaño del efecto [b] Valor P	N/A	–3,4 (1,04) –5,4, –1,3 0,33 0,0013	N/A
	Diferencia entre el activo y el placebo	Media de mínimos cuadrados (EE) [a] (IC del 95 %) [a] Tamaño del efecto [b] Valor P	N/A	–8,5 (1,27) –11,0, –6,0 0,82 <0,0001	–5,1 (1,27) –7,6, –2,6 0,50 <0,0001
	Variable secundaria clave en CGI-I				
	Pacientes analizados (n)		106	210	216
	Con mejoría (%) [c] Sin mejoría (%) [d]		53 (50,0) 53 (50,0)	171 (81,4) 39 (18,6)	154 (71,3) 62 (28,7)
	Lisdexanfetamina frente a OROS-MPH [e] Activo frente a placebo [e]		N/A N/A	0,0188 <0,0001	N/A 0,0002

[a] A partir de un modelo de efectos mixtos para las medidas repetidas (MMRM) que incluye el grupo de tratamiento, el número de visita y la interacción del grupo de tratamiento con la visita como factores, la puntuación total en ADHD-RS-IV al inicio como covariable y un ajuste para la interacción entre la puntuación total en ADHD-RS-IV al inicio y la visita. El modelo se basa en el método REML de estimación y utiliza un tipo de covarianza no estructurado.

[b] El tamaño del efecto es la diferencia en la media de mínimos cuadrados dividida por la desviación estándar estimada a partir de la matriz de covarianza no estructurada.

[c] La categoría "Con mejoría" incluye las respuestas de "Mejoría muy significativa" y "Mejoría significativa".

[d] La categoría "Sin mejoría" incluye las respuestas de "Sin apenas mejoría", "Sin cambios", "Un poco peor", "Mucho peor" y "Muchísimo peor".

[e] A partir de una prueba de CMH estratificada según CGI-S al inicio.

Nota: N = número de pacientes en cada grupo de tratamiento, n = número de pacientes analizados.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un estudio abierto de la seguridad y de 2 años de duración, realizado en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) con TDAH, participaron 314 pacientes. De estos, 191 pacientes finalizaron el estudio.

El mantenimiento del efecto se demostró en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de retirada aleatorizada realizado con niños y adolescentes de edades entre los 6 y 17 años (n=157) que cumplían el diagnóstico de TDAH (criterios DSM-IV). Los pacientes fueron asignados al tratamiento abierto optimizado con lisdexanfetamina dimesilato durante un periodo prolongado (por lo menos 26 semanas) antes de entrar en el periodo de 6 semanas de retirada aleatorizada del fármaco. Los pacientes susceptibles de entrar en el estudio se aleatorizaron para seguir recibiendo su dosis optimizada de lisdexanfetamina dimesilato o cambiar a placebo. Los pacientes fueron evaluados por las posibles recaídas (fracaso del tratamiento) durante la fase en doble ciego de 6 semanas. El fracaso del tratamiento se definió como un aumento del ≥50 % (empeoramiento) en la puntuación total de ADHD-RS y un aumento de ≥2 puntos en la puntuación de CGI-S en comparación con las puntuaciones recibidas al entrar en la fase de retirada, aleatorizada, en doble ciego. El fracaso del tratamiento fue significativamente menor en los sujetos que tomaban lisdexanfetamina dimesilato (15,8 %) en comparación con los que recibieron placebo (67,5 %) ($p<0,001$). Para la mayoría de los sujetos (70,3 %) que acabaron en fracaso de tratamiento independientemente del tratamiento, los síntomas del TDAH empeoraron en la consulta de la semana 2 o antes, tras la aleatorización.

Se realizó un estudio de seguridad y eficacia de dosis fija en niños en edad preescolar de 4 a 5 años con TDAH. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 5:5:5:5:6 a lisdexanfetamina dimesilato (dosis de 5, 10, 20, 30 mg) o placebo (ver también la sección 5.2). La duración del período de evaluación doble ciego fue de 6 semanas. En este estudio, los TEAEs informados con mayor frecuencia para los pacientes que recibieron Elvanse fueron disminución del apetito (13,7 % de los sujetos), irritabilidad (9,6 % de los sujetos) y labilidad afectiva y tos (4,8 % de los sujetos cada uno). En un estudio abierto de 52 semanas, el TEAEs notificado con mayor frecuencia fue disminución del apetito (15,9 %) (ver sección 4.8).

Estudios de potencial de abuso

En un estudio de potencial de abuso en humanos, en el que se administraron dosis orales equivalentes a 100 mg de lisdexanfetamina dimesilato y 40 mg de sulfato de dexanfetamina de liberación inmediata a individuos con historial de drogodependencia, la lisdexanfetamina dimesilato de 100 mg produjo respuestas subjetivas en una escala de “efectos placenteros de las drogas” (variable de valoración principal) significativamente menores que las de la dexanfetamina de liberación inmediata de 40 mg. Sin embargo, la administración oral de 150 mg de lisdexanfetamina dimesilato produjo aumentos en las respuestas subjetivas positivas en esta escala que eran comparables a las respuestas subjetivas positivas producidas por 40 mg de dexanfetamina de liberación inmediata de 40 mg y 200 mg de dietilpropión.

La administración intravenosa de 50 mg de lisdexanfetamina dimesilato a individuos que presentaban un historial de drogodependencia produjo respuestas subjetivas positivas en las escalas que miden “el efecto placentero de las drogas”, “euforia”, “efectos de las anfetaminas” y “efectos de la benzedrina” que fueron mayores que las del placebo pero menores que las producidas por una dosis equivalente (20 mg) de dexanfetamina intravenosa.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la lisdexanfetamina dimesilato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal de los adultos y niños (6 a 12 años) sanos que padecen TDAH; se cree que el transportador PEPT1 de alta capacidad media en este proceso.

El alimento no afecta al AUC observada ni a la $C_{máx}$ de la dexanfetamina en adultos sanos tras la administración de una única dosis oral de 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato, pero prolonga el $T_{máx}$ en aproximadamente 1 hora (de 3,8 horas en estado de ayuno a 4,7 horas tras una comida con alto contenido en grasa). Tras un ayuno de 8 horas, el AUC de la dexanfetamina tras la administración oral de lisdexanfetamina dimesilato en solución y como cápsula intacta fue equivalente.

Distribución

En 18 niños (6 a 12 años) que padecían TDAH, el $T_{máx}$ de la dexanfetamina fue aproximadamente de 3,5 horas tras la administración de una dosis única oral de lisdexanfetamina dimesilato de 30 mg, 50 mg o 70 mg administrada tras un ayuno nocturno de 8 horas. El $T_{máx}$ de la lisdexanfetamina dimesilato fue aproximadamente de 1 hora. La farmacocinética lineal de la dexanfetamina tras la administración de una única dosis oral de lisdexanfetamina dimesilato se estableció sobre el rango de dosis de 30 mg a 70 mg en niños de 6 a 12 años.

El AUC y la $C_{máx}$ normalizadas de dexanfetamina según el peso/dosis fueron un 22 % y un 12 % más bajas, respectivamente, en mujeres adultas que en hombres adultos al día 7 tras una dosis de lisdexanfetamina de 70 mg/día durante 7 días. El AUC normalizada según el peso/dosis y los valores de $C_{máx}$ fueron iguales para las niñas que para los niños tras dosis únicas de 30-70 mg.

No hay acumulación de dexanfetamina en estado estacionario en personas adultas sanas y tampoco hay acumulación de lisdexanfetamina dimesilato tras una dosis diaria durante 7 días consecutivos.

Biotransformación

La lisdexanfetamina dimesilato se convierte en dexanfetamina y l-lisina, lo que ocurre por su metabolismo en la sangre, debido a la actividad hidrolítica de los eritrocitos. Los eritrocitos tienen una alta capacidad para metabolizar la lisdexanfetamina ya que los datos *in vitro* demuestran hidrólisis sustancial incluso a niveles bajos de hematocrito. La lisdexanfetamina no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450.

La anfetamina se oxida en la posición 4 del anillo de benceno para formar 4-hidroxianfetamina, o en la cadena lateral de los carbonos α o β para formar alfahidroxianfetamina o norefedrina, respectivamente. La norefedrina y la 4-hidroxianfetamina son ambas activas y cada una se oxida posteriormente para formar 4-

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

hidroxinorefedrina. La alfahidroxianfetamina pasa por una desaminación para formar fenilacetona, que finalmente forma ácido benzoico y su glucurónido y ácido hipúrico conjugado con glicina. Aunque las enzimas implicadas en el metabolismo de la anfetamina no se han definido claramente, se sabe que la CYP2D6 está implicada en la formación de la 4-hidroxianfetamina.

Eliminación

Tras la administración oral de una dosis de 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato radiomarcada a 6 sujetos sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad de la dosis oral se recuperó en la orina y solo el 0,3 % se recuperó en las heces en un periodo de 120 horas. De la radioactividad recuperada en la orina, el 42 % de la dosis correspondía a anfetamina, el 25 % a ácido hipúrico y el 2 % a lisdexanfetamina intacta. Las concentraciones plasmáticas de lisdexanfetamina sin transformar son bajas y transitorias, y por lo general no son cuantificables a las 8 horas de la administración. La semivida de eliminación plasmática de la lisdexanfetamina fue típicamente de menos de una hora como media en estudios de lisdexanfetamina dimesilato en voluntarios. La semivida de la dexanfetamina es de 11 horas.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de la dexanfetamina, evaluada por el aclaramiento, es similar en niños (con edades entre 6 y 12 años) y adolescentes (con edades de 13 a 17 años) con TDAH y voluntarios adultos sanos tras corregir el peso corporal.

La exposición sistémica a la dexanfetamina es similar para hombres y mujeres que reciben la misma dosis mg/kg. No se han realizado estudios de farmacocinética formales relativos a la raza. No existen indicios de que la etnia pueda afectar a la farmacocinética de dexanfetamina.

En un estudio farmacocinético con 40 sujetos (8 sujetos en cada uno de los cinco grupos de función renal: normal, insuficiencia leve, insuficiencia moderada, insuficiencia grave y enfermedad renal terminal), el aclaramiento de la dexanfetamina se redujo de 0,7 l/h/kg en los sujetos con la función normal a 0,4 l/h/kg en los sujetos con insuficiencia renal grave (FG 15 a <30 ml/min/1,73 m^2 o ClCr <30 ml/min).

La exposición media a la dexanfetamina en estado estacionario fue aproximadamente un 44 % mayor en pacientes pediátricos de 4 a 5 años de edad en comparación con la población pediátrica de pacientes de 6 a 11 años de edad que recibieron la misma dosis (30 mg/día), según un análisis farmacocinético poblacional.

En un estudio de 47 sujetos de 55 años o mayores, el aclaramiento de dexanfetamina fue aproximadamente de 0,7 l/h/kg para sujetos de entre 55 y 74 años de edad y de 0,55 l/h/kg para sujetos de ≥75 años de edad. Estos datos son ligeramente inferiores a los obtenidos con adultos más jóvenes (aproximadamente 1 l/h/kg para sujetos de entre 18 y 45 años).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de potencial de abuso indican que lisdexanfetamina dimesilato puede producir efectos subjetivos en ratas y monos similares a los del estimulante del SNC dexanfetamina, aunque de inicio más tardío y transitorios, mientras que los efectos de recompensa determinados en estudios de autoadministración son menores que los del metilfenidato o la cocaína.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, los hallazgos principales fueron cambios de comportamiento tales como un aumento de la actividad típica del suministro de estimulantes, con las reducciones asociadas en la ganancia de peso corporal, en las mediciones de crecimiento y en la ingesta de comida, que se consideraron consecuencias de una respuesta farmacológica exagerada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La lisdexanfetamina dimesilato no fue genotóxico cuando se realizaron pruebas in vitro con el test de Ames y el ensayo de linfoma de ratón o con la prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo. No se han realizado estudios carcinogénicos sobre la lisdexanfetamina dimesilato. No se encontraron indicios de carcinogenicidad en estudios en los que se administró d-anfetamina y l-anfetamina (ratio de enantiómero de 1:1) a ratones y ratas en la dieta durante 2 años a dosis de hasta 30 mg/kg/día en machos de ratón, 19 mg/kg/día en hembras de ratón, y 5 mg/kg/día en ratas macho y hembra.

La lisdexanfetamina dimesilato no tuvo efecto en el desarrollo embriofetal o en la supervivencia cuando se administró de forma oral a ratas preñadas a dosis de hasta 40 mg/kg/día y a conejas a dosis de hasta 120 mg/kg/día.

Se ha demostrado que la administración aguda de dosis altas de anfetamina (*d*- o *d*-,*l*-) produce efectos neurotóxicos duraderos en roedores, incluido el daño irreversible de las fibras nerviosas. Sin embargo, en estudios definitivos de toxicidad juvenil con lisdexanfetamina dimesilato en ratas y perros, no se observaron cambios adversos en el sistema nervioso central. Se desconoce el significado de estos hallazgos para los humanos.

La anfetamina (ratio *d*-enantiómero a *l*-enantiómero de 3:1) no afectó de forma adversa a la fertilidad ni al desarrollo embrionario temprano en la rata a dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Un número de estudios en roedores indican que la exposición prenatal o postnatal temprana a anfetamina (*d*- o *d*-,*l*-) a dosis similares a las utilizadas clínicamente puede tener como resultado alteraciones neuroquímicas y de comportamiento a largo plazo. Los efectos de comportamiento registrados incluyen déficits de aprendizaje y memoria, actividad locomotora alterada y cambios en la función sexual. No se han realizado estudios semejantes con lisdexanfetamina dimesilato.

Sin embargo, se incluyó una evaluación de la fertilidad tras la interrupción del tratamiento con lisdexanfetamina dimesilato en un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, sin que se observaran efectos adversos sobre la fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cotenido de la cápsula

Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa de sodio (E468)
Estearato de magnesio (E572)

Cobertura de la cápsula

Gelatina
30 mg: dióxido de titanio (E171) y eritrosina (E127)
50 mg: dióxido de titanio (E171) y azul brillante FCF (E133)
70 mg: dióxido de titanio (E171), azul brillante FCF (E133) y eritrosina (E127)

Tinta de impresión
Shellac (E904)
Hidróxido potásico (E525)
Oxido férrico negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amoníaco, concentrada (E527)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad y tapa de polipropileno a prueba de niños con un sellado interno laminado.
Tamaño del envase: 28, 30 o 90 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublín 2, D02 HW68
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elvanse Adultos 30 mg cápsulas duras: 82336
Elvanse Adultos 50 mg cápsulas duras: 82337
Elvanse Adultos 70 mg cápsulas duras: 82338

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Febrero 2018
Fecha de la última renovación: Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS