**LISPAX®**

**LISDEXANFETAMINA DIMESILATO**

LISPAX® 30

Fórmula

Cada cápsula contiene:

Lisdexanfetamina dimesilato……………. 30 mg

Excipientes…………………………….……. c.s.p.

LISPAX® 50

Fórmula

Cada cápsula contiene:

Lisdexanfetamina dimesilato……………. 50 mg

Excipientes………………………….………. c.s.p.

LISPAX® 70

Fórmula

Cada cápsula contiene:

Lisdexanfetamina dimesilato……………. 70 mg

Excipientes………………………….………. c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agentes simpaticomiméticos de acción central

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Lisdexanfetamina 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 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.

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 Cmáx de la dexanfetamina en adultos sanos tras la administración de una única dosis oral de lisdexanfetamina dimesilato 70 mg cápsulas, pero prolonga el Tmáx 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 es equivalente.

Distribución

En niños (6 a 12 años) que padecen TDAH, el Tmáx de la dexanfetamina es 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 Tmáx de la lisdexanfetamina dimesilato es de 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 Cmáx normalizadas según el peso/dosis es de 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 Cmáx son 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-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, aproximadamente el 96% de la dosis oral se recupera en la orina y solo el 0,3% se recupera en las heces en un periodo de 120 horas. 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 es de menos de una hora como media en estudios de lisdexanfetamina dimesilato. La semivida de la dexanfetamina es de 11 horas.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de la dexanfetamina, determinada por la medición del aclaramiento, es similar en niños (con edades entre 6 y 12 años) y adolescentes (con edades de 13 a 17 años) con TDAH y adultos sanos después de la corrección por 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 lisdexanfetamina.

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 renal normal a 0,4 L/h/kg en los sujetos con insuficiencia renal grave (FG 15 a <30 mL/min/1,73 m2 o ClCr < 30 mL/min).

En un estudio de 47 sujetos de 55 años o mayores, el aclaramiento de anfetamina 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).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Lisdexanfetamina está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada.

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

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. Un programa de tratamiento integral normalmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales así como farmacoterapia, y su objetivo es estabilizar a los niños con un síndrome del comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir una historia crónica de dificultad de atención, distracción, labilidad afectiva, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado. Lisdexanfetamina no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de utilizar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño, en relación con su edad y el potencial de abuso, de mal uso o de uso ilícito. Las medidas educativas adecuadas son primordiales, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. La utilización de Lisdexanfetamina siempre debe hacerse de acuerdo con la indicación autorizada.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas.

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 Interacción con medicamentos y alimentos).

Hipertiroidismo o tirotoxicosis.

Estados de agitación.

Enfermedad cardiovascular sintomática.

Arteriosclerosis avanzada.

Hipertensión moderada o grave.

Glaucoma.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un adecuado especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.

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 de la altura y peso previos al tratamiento en una tabla de crecimiento (ver Contraindicaciones; Precauciones y Advertencias).

En concordancia con otros estimulantes, se debe considerar la posibilidad de abuso, mal uso o uso ilícito de lisdexanfetamina antes de prescribirse (ver Precauciones y advertencias).

Seguimiento continuo

Se debe realizar una evaluación continuada del crecimiento, y del estado psiquiátrico y cardiovascular del paciente (ver también la Precauciones y Advertencias).

-La presión arterial y el pulso se deben registrar en una tabla de percentiles cada vez que se ajuste la dosis y después al menos cada seis meses.

-La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada seis meses, siguiendo una tabla de crecimiento.

-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 lisdexanfetamina.

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 lisdexanfetamina.

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. Lisdexanfetamina 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.

Forma de administración

Lisdexanfetamina puede tomarse con o sin alimentos.

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 lisdexanfetamina al día siguiente. Las dosis por la tarde deben evitarse por el potencial de provocar insomnio.

Utilización a largo plazo

El tratamiento farmacológico del TDAH puede ser necesario durante periodos prolongados. El médico que decida administrar lisdexanfetamina durante periodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad de lisdexanfetamina por lo menos una vez al año y considerar periodos de prueba sin medicación para evaluar la funcionalidad del paciente sin farmacoterapia, preferentemente durante periodos de vacaciones escolares.

Adultos

En adolescentes cuyos síntomas persistan hasta la edad adulta y que hayan mostrado claro beneficio al tratamiento, puede ser adecuado continuar con el tratamiento en la edad adulta (ver Precauciones y Advertencias; Propiedades farmacodinámicas).

Niños menores de 6 años

Lisdexanfetamina no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido al aclaramiento reducido en los pacientes con insuficiencia renal grave (FG 15 a <30 mL/min/1,73 m2 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Abuso y dependencia

Los estimulantes, incluido lisdexanfetamina, 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. Los estimulantes deben utilizarse con precaución en pacientes que presenten un historial de abuso o dependencia de sustancias.

Se han dado casos de tolerancia, dependencia psicológica extrema y discapacidad social grave a causa del abuso de estimulantes. Se han notificado casos de pacientes que han aumentado la dosis de anfetaminas a niveles muy superiores a los recomendados; la interrupción brusca tras una administración prolongada a dosis elevadas tiene como consecuencia fatiga extrema y estado de ánimo deprimido. También se observaron cambios en el EEG durante el sueño. Las manifestaciones de intoxicación crónica con anfetaminas pueden incluir dermatosis graves, insomnio acusado, irritabilidad, hiperactividad y cambios de personalidad. La manifestación más grave de intoxicación crónica es la psicosis, muchas veces imposible de distinguir a nivel clínico de la esquizofrenia.

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.

El uso de lisdexanfetamina está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares sintomáticas y también en pacientes con hipertensión de moderada a grave (ver Contraindicaciones).

Miocardiopatía

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

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.

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. 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 a los niños y sus familias.

Supresión del crecimiento a largo plazo (altura y peso)

Los estimulantes se han asociado con un enlentecimiento del aumento de peso y una reducción de la altura alcanzada. Durante el tratamiento con estimulantes se debe realizar un seguimiento del crecimiento y los pacientes que no crezcan o no ganen peso como se espera puede ser necesario que se interrumpa el tratamiento. La altura, peso y apetito deben registrarse por lo menos cada 6 meses.

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 un empeoramiento de este problema, 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 para minimizar el riesgo de una posible sobredosis del paciente.

Uso con otros medicamentos simpaticomiméticos

Lisdexanfetamina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban otros medicamentos simpaticomiméticos (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

Uso en adultos

Si la retirada del tratamiento no ha sido satisfactoria cuando un adolescente ha alcanzado los 18 años, puede ser necesario continuar el tratamiento en la edad adulta. Debe evaluarse de forma regular y anualmente la necesidad de un tratamiento adicional para estos adultos.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Resumen del perfil de seguridad

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

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 lista.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Hipersensibilidad

Niños (6 a 12 años): Poco Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco Frecuente

Adultos: Poco Frecuente

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito

Niños (6 a 12 años): Muy frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Muy frecuente

Adultos: Muy frecuente

Trastornos psiquiátricos

Insomnio\*

Niños (6 a 12 años): Muy frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Muy frecuente

Adultos: Muy frecuente

Agitación

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Ansiedad

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Logorrea

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Disminución de la libido

Niños (6 a 12 años): No procede

Adolescentes (13 a 17 años): No se ha notificado

Adultos: Frecuente

Depresión

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Poco frecuente

Tic

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Labilidad afectiva

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Disforia

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Euforia

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Hiperactividad psicomotora

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Bruxismo

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Dermatilomanía

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Episodios psicóticos

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Manía

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Alucinación

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuencia no conocida

Agresión

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea

Niños (6 a 12 años): Muy frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Muy frecuente

Adultos: Muy frecuente

Mareo

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Inquietud

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Temblor

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Somnolencia

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Poco frecuente

Crisis convulsivas

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Discinesia

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Disgeusia

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Síncope

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Trastornos oculares

Visión borrosa

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Poco frecuente

Midriasis

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Palpitaciones

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Cardiomiopatía

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos vasculares

Fenómeno de Raynaud

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Trastornos gastrointestinales

Boca seca

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Muy frecuente

Diarrea

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Estreñimiento

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Dolor en la parte superior abdominal

Niños (6 a 12 años): Muy frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Náusea

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Vómito

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Poco frecuente

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis eosinofílica \*

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hiperhidrosis

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Urticaria

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Erupción

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Poco frecuente

Angioedema\*

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Síndrome de Stevens-Johnson\*

Niños (6 a 12 años): Frecuencia no conocida

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuencia no conocida

Adultos: Frecuencia no conocida

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Disfunción eréctil

Niños (6 a 12 años): No procede

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor torácico

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Irritabilidad

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Fatiga

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Sensación de inquietud

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Frecuente

Pirexia

Niños (6 a 12 años): Frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Frecuente

Adultos: Poco frecuente

Exploraciones complementarias

Aumento de la presión arterial

Niños (6 a 12 años): Poco frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Poco frecuente

Adultos: Frecuente

Disminución de peso\*

Niños (6 a 12 años): Muy frecuente

Adolescentes (13 a 17 años): Muy frecuente

Adultos: Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insomnio

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

Disminución de peso

Según bibliografía consultada, en un ensayo controlado de 4 semanas con lisdexanfetamina en niños de entre 6 a 12 años, la pérdida de peso media desde el inicio hasta el momento de valoración final fue de 0,4; 0,9 y 1,1 kg en los pacientes que recibieron 30 mg, 50 mg, y 70 mg de lisdexanfetamina respectivamente, en comparación con 0,5 kg de ganancia de peso en los pacientes que recibieron placebo. Las dosis mayores se asociaron con una mayor pérdida de peso en las 4 semanas de tratamiento. El seguimiento cuidadoso del peso de niños de entre 6 y 12 años que recibieron lisdexanfetamina durante 12 meses sugirió que el tratamiento continuo (es decir, el tratamiento de 7 días por semana a lo largo del año) retarda la tasa de crecimiento medida por peso corporal como demostró el cambio medio en percentil, normalizado para la edad y el sexo, desde el inicio de -13,4 durante un año. Los percentiles medios 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 en adolescentes de entre 13 y 17 años, la pérdida de peso media desde el inicio hasta el momento de valoración final fue de 1,2; 1,9 y 2,3 kg en los pacientes que recibieron 30 mg, 50 mg y 70 mg de lisdexanfetamina respectivamente, en comparación con 0,9 kg de ganancia de peso en los pacientes que recibieron placebo. Un seguimiento cuidadoso del peso en adolescentes de entre 13 y 17 años que recibieron lisdexanfetamina durante 12 meses sugiere que el tratamiento continuo (es decir, el tratamiento de 7 días por semana a lo largo del año) ralentiza la tasa de crecimiento medida por peso corporal como demostró un cambio medio en percentil, normalizado para la edad y el sexo, desde el inicio de - 6,5 durante un año. Los percentiles medios al inicio (n=265) y a los 12 meses (n=156) fueron 66,0 y 61,5, respectivamente.

En niños y adolescentes (de 6 a 17 años) tratados con lisdexanfetamina durante 2 años, el seguimiento cuidadoso del peso sugirió que el tratamiento continuo (es decir, el tratamiento de 7 días por semana a lo largo de 2 años) ralentiza el crecimiento medido por peso corporal. En niños y adolescentes, los percentiles de peso medio 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 en percentil, normalizado para la edad y el sexo, desde el inicio durante 2 años fue –16,9 (DE 17,33).

Hepatitis eosinofílica

No se notificaron casos en los ensayos clínicos.

Angioedema

No se notificaron casos en los ensayos clínicos.

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 de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Inhibición enzimática in vitro

Ciertos experimentos in vitro realizados con microsomas humanos indican una inhibición leve de CYP2D6 por la anfetamina e inhibición leve de CYP1A2, 2D6 y 3A4 por uno o más metabolitos. Aunque la relevancia clínica de esta interacción puede ser mínima, debe considerarse cuando se administren medicamentos metabolizados por estas vías.

Agentes cuyos niveles sanguíneos se pueden ver afectados por lisdexanfetamina.

Guanfacina de liberación prolongada: la administración de guanfacina de liberación prolongada en combinación con lisdexanfetamina induce un aumento del 19% de las concentraciones máximas de guanfacina en plasma, mientras que la exposición (área bajo la curva; AUC) aumenta un 7%. No se espera que estos pequeños cambios sean significativos a nivel clínico. En el estudio no se observa ningún efecto en la exposición a la dexanfetamina tras la coadministración de guanfacina de liberación prolongada y lisdexanfetamina.

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 indujo una disminución del 9% en la Cmáx y una disminución del 17% en el AUC del metabolito activo primario o-desmetilvenlafaxina y un aumento del 10% en la Cmáx 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 Cmáx 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.

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.

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 Contraindicaciones).

Fármacos serotoninérgicos

La aparición de síndrome serotoninérgico raramente se ha asociado al uso de anfetaminas como, por ejemplo, Lisdexanfetamina, 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 (ver Sobredosis).

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.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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

El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetaminas es principalmente sintomático e incluye el lavado gástrico, administración de carbón activado, administración de un catártico y sedación. La acidificación de la orina aumenta la excreción de anfetamina pero se cree que aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda si existe mioglobinuria. Si la hipertensión grave aguda complica la sobredosis con anfetaminas, se sugiere la administración de fentolamina intravenosa. Sin embargo, si se consigue una sedación suficiente ésta ya implicará por lo general una bajada gradual de la presión arterial.

La lisdexanfetamina y la dexanfetamina no son dializables.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Embarazo

La dexanfetamina, el metabolito activo de la lisdexanfetamina, atraviesa la barrera placentaria. Los datos de un estudio de cohortes en 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 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.

El médico debe informar sobre el tratamiento con lisdexanfetamina a las pacientes que ya tengan la menstruación. Lisdexanfetamina 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 no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

El efecto de Lisdexanfetamina en la fertilidad no ha sido investigado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lisdexanfetamina puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación y visión borrosa. La influencia de lisdexanfetamina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es moderada. 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.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15º y 30 ºC

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 30 cápsulas

Paquete de 100 cajas conteniendo 30 cápsulas (Presentación Hospitalaria)

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Profesional Nº.: 4.142

Autorizado por D.N.V.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS