Zicartil®

SUJETO A CONTROL

Lisdexanfetamina dimesilatico 40 mg/mL

VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA

SOLUCIÓN ORAL - GOTAS

VÍA ORAL

FÓRMULA:

Cada mL (24 gotas) de solución contiene:

Lixdexanfetamina Dimesilato.....40mg.

Excipientes.....c.s.

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 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

Los efectos de lisdexanfetamina dimesilato en el tratamiento del TDAH se han demostrado en tres ensayos controlados en niños de entre 6 y 12 años, tres estudios controlados en adolescentes de entre 13 y 17 años, tres estudios controlados en niños y adolescentes (de 6 a 17 años)

y cuatro ensayos controlados en adultos que cumplían con los criterios DSM-IV-TR para el TDAH.

En los ensayos clínicos realizados en niños y adultos, los efectos de lisdexanfetamina dimesilato continuaban 13 horas en niños tras recibir la dosis y 14 horas en adultos cuando el medicamento se tomaba una vez al día por la mañana.

- Población pediátrica

Se evaluaron 336 pacientes con edades entre 6 y 17 años en el estudio europeo pivotal de fase III SPD489-325. En este estudio de siete semanas, aleatorizado, doble ciego, con optimización de la dosis, con control activo y con placebo, lisdexanfetamina dimesilato mostró mayor eficacia que el placebo de manera significativa.

La escala para el TDAH (ADHD Rating Scale) sirve para medir los síntomas nucleares del TDAH. La reducción media ajustada por placebo desde el inicio, en la puntuación total de la escala ADHD-RS-IV fue de 18,6 ($p<0,001$) en pacientes tratados con lisdexanfetamina dimesilato. 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 ($p<0,001$) para lisdexanfetamina dimesilato en comparación con el placebo. El momento de valoración final de este estudio se define en la Tabla 1. Los resultados también fueron significativamente superiores para lisdexanfetamina dimesilato en comparación con el placebo cuando se evaluaron los componentes individuales de los criterios de respuesta.

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, los ensayos clínicos han demostrado que lisdexanfetamina dimesilato mejora de forma significativa los resultados funcionales. Específicamente, en el estudio

SPD489-325, el 75,0% de los sujetos que tomaban lisdexanfetamina dimesilato, mostraron una mejoría (definida como “mejoría muy significativa” o “mejoría significativa”) en la escala de impresión clínica global de mejoría (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I), en comparación con el 14,2% de los sujetos que tomaban placebo (p<0,001). Lisdexanfetamina dimesilato mostró una mejoría significativa en los logros académicos de los niños, según las estimaciones del instrumento de calidad de vida relativa a la salud (Health Related Quality of Life) y la sección de logros del formulario de informe de los padres sobre el perfil de salud y enfermedad infantil, edición infantil (Child Health and Illness Profile-Child Edition: Parent Report Form, CHIP-CE:PRF). Lisdexanfetamina dimesilato mostró una mejoría significativa desde el inicio en comparación con el placebo (lisdexanfetamina dimesilato: 9,4 frente a placebo -1,1) con una diferencia media entre los dos grupos de tratamiento de 10,5 (p<0,001).

FARMACOCINÉTICA:

- 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 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato, 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 fue equivalente.

- Distribución

En 18 niños (6 a 12 años) que padecían TDAH, el Tmáx 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 Tmáx 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 Cmáx 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 Cmáx 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-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

- Edad

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 voluntarios adultos sanos después de la corrección por peso corporal.

Según un análisis farmacocinético poblacional, la exposición media a 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).

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).

- Género

La exposición sistémica a la dexanfetamina es similar para hombres y mujeres que reciben la misma dosis mg/kg.

- Raza

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.

- Insuficiencia renal

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 m2 o ClCr < 30 ml/min).

- Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de riesgo de abuso indican que lisdexanfetamina dimesilato puede producir efectos subjetivos en ratas y monos que son similares a los del estimulante del SNC dexanfetamina, pero que tienen un inicio tardío y transitorio, mientras que los efectos de recompensa determinados en los estudios de autoadministración son más bajos que los de 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.

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 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.

INDICACIONES:

Lisdexanfetamina está indicada 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.

Lisdexanfetamina también está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el Trastorno por Déficit de Atención – Hiperactividad (TDAH) en adultos con síntomas pre-existentes de TDAH en la infancia.

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.

En adultos, se requiere la presencia de síntomas preexistentes de TDAH en la infancia, que se deben confirmar de forma retrospectiva (basándose en la historia clínica del paciente o, en caso de no estar disponible, mediante instrumentos o entrevistas estructurados y adecuados). Según el criterio clínico, los pacientes deben presentar un 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.

Lisdexanfetamina no está indicado en todos los pacientes con TDAH y la decisión de utilizar el medicamento debe tener en cuenta el perfil del paciente, incluyendo una evaluación exhaustiva de la gravedad y cronicidad de los síntomas del paciente, el potencial de abuso, mal uso o desviación y la respuesta clínica a cualquier farmacoterapia previa para el tratamiento del TDAH.

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 (en pacientes pediátricos).

Las medidas educativas adecuadas son primordiales, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. La utilización de este medicamento siempre debe hacerse de acuerdo con la indicación autorizada.

POSOLOGÍA:

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.

En concordancia con otros estimulantes, se debe considerar la posibilidad de abuso, mal uso o uso ilícito de este medicamento antes de prescribirse.

Seguimiento continuo

Se debe realizar una evaluación continuada del crecimiento, y del estado psiquiátrico y cardiovascular del paciente.

-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 este medicamento.

Dosis

Cada 1 mL de solución de lisdexanfetamina dimesilato, equivale a 24 gotas.

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 este medicamento.

La dosis de inicio es 30 mg (18 gotas) una vez al día por la mañana. Cuando a criterio del médico sea apropiada una dosis inicial más baja, los pacientes pueden iniciar el tratamiento con 20 mg (12 gotas) una vez al día por la mañana.

La dosis puede aumentarse en incrementos de 10 o 20 mg, a intervalos aproximadamente semanales. Este medicamento debe administrarse por vía oral a la dosis efectiva más baja.

La dosis máxima recomendada es de 70 mg/día (42gotas); 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.

Utilización a largo plazo

El tratamiento farmacológico del TDAH puede ser necesario durante periodos prolongados. El médico que decida administrar este medicamento durante periodos prolongados (más de 12 meses) debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad de este medicamento 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.

Poblaciones especiales

- Población de edad avanzada

Los datos son limitados en pacientes de edad avanzada; por lo tanto, se requiere una evaluación exhaustiva previa al tratamiento y monitorización continua de la presión arterial y del estado cardiovascular.

El aclaramiento de dexanfetamina se reduce en los pacientes de edad avanzada, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis.

- 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 (30 gotas/día). En pacientes que reciben diálisis se debe considerar reducir aún más la dosis. Lisdexanfetamina y dexanfetamina no son dializables.

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática.

- Niños menores de 6 años

Este medicamento no debe utilizarse en niños menores de 6 años, porque no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

MODO DE USO:

Las gotas de Lisdexanfetamina deben tomarse por vía oral, por la mañana, con o sin alimentos. Debe evitarse su consumo por la tarde debido al riesgo de insomnio. Las gotas pueden añadirse a alimentos blandos, como yogur, o a un vaso de agua o zumo de naranja. El contenido debe mezclarse hasta que esté completamente homogéneo. El paciente debe ingerir todo el contenido inmediatamente; la mezcla no debe almacenarse.

No hay necesidad de agitar el frasco antes de usar.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas o a alguno de los excipientes de la fórmula. 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). Hipertiroidismo

o tirotoxicosis. Estados de agitación. Enfermedad cardiovascular sintomática. Arteriosclerosis avanzada. Hipertensión moderada o grave. Glaucoma.

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 incluyen disminución del apetito, insomnio, boca seca, cefalea, dolor en la parte superior abdominal y disminución de peso.

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, clasificadas según frecuencia de aparición.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Niños (6 a 12 años)	Adolescentes (13 a 17 años)	Adultos
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. 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	Frec. no conocida	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperactividad psicomotora	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Bruxismo	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Dermatilomanía	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Episodios psicóticos	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. no conocida
	Manía	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alucinación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frec. no conocida
	Agresión	Frecuente	Poco frecuente	Frec. 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	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. 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	Frec. no conocida	Poco frecuente
	Midriasis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frec. no conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Palpitaciones	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Prolongacion del intervalo QT	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. no conocida
	Cardiomiopatía	Frec. no conocida	Poco frecuente	Frec. no conocida
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud	Poco frecuente	Frec. no conocida	Frec. 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	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. 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	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. no conocida
	Síndrome de Stevens-Johnson	Frec. no conocida	Frec. no conocida	Frec. 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 complementarias	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	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

El seguimiento cuidadoso del peso de niños y adolescentes (de 6 a 17 años) que recibieron lisdexanfetamina dimesilato 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.

- 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

Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py / Teléf.: +595 991 204 971 para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. o a farmacovigilancia@dinavisa.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- 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 uso indebido puede ser mayor en adultos (especialmente en adultos jóvenes) que en uso pediátrico. Los estimulantes deben utilizarse con precaución en pacientes que presenten un historial de abuso o dependencia de sustancias.

El abuso de anfetaminas puede provocar tolerancia y dependencia psicológica con diferentes grados de comportamiento anormal. 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.

Se debe aconsejar a los cuidadores y/o pacientes sobre el almacenamiento y la eliminación adecuados del medicamento no utilizado para evitar su desvío (por ejemplo, a través de amigos y familiares).

- 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 dimesilato está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares sintomáticas y también en pacientes con hipertensión de moderada a grave. Debido que la prevalencia de la hipertensión aumenta con la edad, se requiere un control continuado de la presión arterial y del estado cardiovascular durante el tratamiento.

. 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.

. 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 a los niños y sus familias.

- Supresión del crecimiento a largo plazo (altura y peso)

. En niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

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.

En un estudio controlado con pacientes de edades comprendidas entre 6 y 17 años, los cambios medios (DE) en el peso corporal después de siete semanas fueron -2,35 (2,084) kg para lisdexanfetamina dimesilato, +0,87 (1,102) kg para placebo y -1,36 (1,552) kg para el hidrocloruro de metilfenidato.

. En adultos

Los estimulantes se han asociado a la pérdida de peso. El peso debe controlarse durante el tratamiento con estimulantes, y los pacientes que estén perdiendo peso pueden necesitar que se interrumpa su tratamiento.

- 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 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.

- Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene lisdexanfetamina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

- Advertencia sobre excipientes

- Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la

fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este producto.

El sorbitol puede provocar malestar gastrointestinal y un ligero efecto laxante.

- Este producto contiene propilenglicol. La administración a embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática, renal, cardiaca y del SNC.

- Este producto contiene poca cantidad de sodio; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

- Este producto contiene metilparabeno y propilparabeno, por lo que pueden presentarse reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

-Fertilidad. Uso durante el embarazo y la 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. 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 a las pacientes que ya tengan la menstruación. 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

Las anfetaminas no han mostrado efectos perjudiciales en la fertilidad en un estudio con ratas. El efecto de lisdexanfetamina dimesilato en la fertilidad en humanos no ha sido investigado.

-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.

INTERACCIONES:

- 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.

- Principios activos 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 (Cmáx), 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 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 dimesilato.

- Principios activos 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) que acidifican la orina 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) que alcalinizan la orina 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.

- 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.

- Principios activos cuyos efectos pueden verse reducidos por las anfetaminas

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

- Principios activos cuyos efectos pueden verse potenciados por las anfetaminas

Las anfetaminas potencian el efecto analgésico de los analgésicos narcóticos.

- Principios activos 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.

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, 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.

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, se debe consultar a un centro de toxicología para solicitar instrucciones o aplicar el tratamiento indicado clínicamente. La duración prolongada de la acción de la anfetamina debe tenerse en cuenta al tratar a los pacientes con sobredosis.

En caso de sobredosis recurrir a Centro Nacional de Toxicología en Emergencia Medicas, sito en Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos. Tel. (+595-21) 220-418. Asunción, Paraguay.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo frasco gotero x 30 mL

Caja conteniendo frasco gotero x 60 mL

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Versión: 000 - Año: 2026

ETICOS®

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - **Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)**

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.