dimesilato de lisdexanfetamina

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Cápsulas duras

30 mg, 50 mg e 70 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

dimesilato de lisdexanfetamina
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de 30 mg: embalagem com 30 cápsulas.
Cápsula dura de 50 mg: embalagem com 30 cápsulas.
Cápsula dura de 70 mg: embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula dura de dimesilato de lisdexanfetamina contém:
dimesilato de lisdexanfetamina..... 30 mg*
Excipientes** q.s.p..... 1 cápsula
* 30 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalem a 17,34 mg de lisdexanfetamina.
**Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante amarelo de quinolina.

dimesilato de lisdexanfetamina..... 50 mg*
Excipientes** q.s.p..... 1 cápsula
* 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalem a 28,91 mg de lisdexanfetamina.
**Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante amarelo de quinolina; corante azul brilhante, corante vermelho allura.

dimesilato de lisdexanfetamina..... 70 mg*
Excipientes** q.s.p..... 1 cápsula
* 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalem a 40,47 mg de lisdexanfetamina.
**Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante azul brilhante FCF, corante vermelho allura.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

1.1 Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH)

Este medicamento é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos.

O diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH; DSM *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) implica na presença de sintomas de hiperatividade-impulsividade e/ou falta de atenção, que causam prejuízo da funcionalidade do indivíduo e estavam presentes antes dos 7 anos de idade. Os sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo da funcionalidade como, por exemplo, na performance social,

acadêmica e estar presentes em dois ou mais ambientes, como por exemplo, na escola e em casa. Os sintomas não devem ser atribuídos a outro transtorno mental.

Para o tipo desatento, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: falta de atenção a detalhes/cometer erros por descuido, falta de atenção por tempo prolongado, não escutar quando lhe dirigem a palavra, não conseguir terminar as tarefas, ter dificuldade para organizar tarefas e atividades, evitar tarefas que exigem esforço mental constante, perder coisas, distrair-se facilmente e ser esquecido. Para o tipo hiperativo-impulsivo, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: agitar pés e mãos/remexer-se, não conseguir manter-se sentado, correr/escalar em situações inadequadas, ter dificuldade em atividades silenciosas, estar "a todo vapor", falar em demasia, dar respostas precipitadas, não conseguir esperar a vez, interromper ou se intrometer em assuntos de outros.

O tipo combinado exige que ambos os critérios para desatenção e hiperatividade-impulsividade sejam preenchidos.

Considerações especiais para o diagnóstico

A etiologia específica deste transtorno é desconhecida e não há um teste diagnóstico isolado. O diagnóstico adequado exige o uso não apenas de avaliação clínica, mas também de avaliações psicológicas, educacionais e sociais específicas. O aprendizado pode ou não estar prejudicado. O diagnóstico deve ser baseado na história e na avaliação completa do paciente e não unicamente na presença do número exigido de características do DSM.

Necessidade de programa de tratamento abrangente

Este medicamento é indicado como parte integrante de um programa total de tratamento do TDAH que pode incluir outras medidas (psicológicas, educacionais e sociais) para pacientes com este transtorno. O tratamento farmacológico pode não ser indicado para todos os pacientes com este transtorno. Os estimulantes não são destinados para uso em pacientes que exibem sintomas secundários a fatores ambientais e/ou outros transtornos psiquiátricos primários, incluindo psicose. A apropriada orientação e condução educacional/vocacional é essencial e a intervenção psicossocial é, em geral, útil. Quando medidas corretivas isoladas não são suficientes, a decisão de prescrever medicação estimulante dependerá da avaliação médica, da cronicidade e gravidade dos sintomas do paciente e do nível de prejuízo funcional.

1.2 Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos

Este medicamento é indicado para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TDAH

A eficácia de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) foi inicialmente estabelecida com base em três estudos controlados em crianças de 6 a 12 anos de idade, um estudo controlado em adolescentes de 13 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em adultos e dois estudos de manutenção (um em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos e um em adultos). Todos os pacientes que participaram desses estudos atendiam os critérios para TDAH do DSM (veja 1. **Indicações**).

Nos estudos clínicos, quando os pacientes fizeram uso de dimesilato de lisdexanfetamina uma vez ao dia pela manhã, os efeitos foram observados a partir de 1,5 hora por até 13 horas em crianças e a partir de 2 horas por até 14 horas em adultos com TDAH.

2.1 Crianças com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=290), que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto o tipo combinado como o tipo hiperativo-impulsivo). Os pacientes foram randomizados em grupos de tratamento de dose fixa e receberam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina ou placebo, uma vez por dia pela manhã, durante quatro semanas. Todos os pacientes tratados com dimesilato de

lisdexanfetamina receberam uma dose inicial de 30 mg durante a primeira semana de tratamento.[1] Os pacientes designados para os grupos de dose de 50 e 70 mg tiveram sua dose aumentada em 20 mg por semana, até atingirem a dose estabelecida. Melhoras significantes nos sintomas de TDAH, com base na avaliação do investigador de acordo com a escala de avaliação de TDAH (do inglês *Attention Déficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale* – ADHD-RS), foram observadas no ponto final para todas as doses de dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com os pacientes que receberam placebo. A média dos efeitos com todas as doses foi claramente similar, embora a dose maior (70 mg/dia) fosse numericamente superior a ambas as doses menores (30 e 50 mg/dia). Os efeitos foram mantidos ao longo do dia com base na avaliação dos pais (Escala de Conners de Avaliação dos Pais) pela manhã (aproximadamente 10h), à tarde (aproximadamente 14h) e início da noite (aproximadamente 18h).[2]

Um estudo clínico análogo a sala de aula, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, cruzado foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=52), que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto do tipo combinado como do tipo hiperativo-impulsivo). Após um período aberto de 3 semanas de titulação da dose com sais mistos de anfetamina (sacarato de d-anfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de d-anfetamina, sulfato de anfetamina), os pacientes foram randomizados para continuar com a mesma dose de sais mistos de anfetamina (10, 20 ou 30 mg), dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg) ou placebo, uma vez por dia pela manhã, por uma semana, cada tratamento. Uma diferença significativa no comportamento do paciente foi observada entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador para os escores de comportamento de Swanson, Kotkin, Agler, M. Flynn e Pelham (SKAMP) durante as 8 avaliações realizadas: 1; 2; 3; 4,5; 6; 8; 10 e 12 horas após a dose. Foram observadas diferenças significativas nas 7 avaliações, de 2 até 12 horas após a dose inicial, entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina e os que receberam placebo. O efeito do medicamento foi similar em todas as 7 avaliações.[3]

Um segundo estudo clínico análogo ao de sala de aula, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, cruzado foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=129) que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto do tipo combinado como do tipo hiperativo-impulsivo). Após um período aberto de 4 semanas de titulação da dose com dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg) os pacientes foram randomizados para continuar com a mesma dose de dimesilato de lisdexanfetamina ou placebo, uma vez por dia pela manhã, por uma semana, cada tratamento. Uma diferença significativa no comportamento do paciente foi observada entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador para os escores de comportamento de SKAMP nas 7 avaliações realizadas: 1,5; 2,5; 5; 7,5; 10; 12 e 13 horas após a dose inicial. Foram observadas diferenças significativas nas 7 avaliações, de 1,5 até 13 horas após a dose inicial, entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina e os que receberam placebo.[4]

2.2 Adolescentes com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em adolescentes de 6 a 17 anos de idade (N=314), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 4 semanas, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1:1 de dose matinal diária de dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg/dia) ou de placebo, através de titulação forçada e duplo-cega da dose (3 semanas), seguida por 1 semana de manutenção de dose. Todos os indivíduos recebendo dimesilato de lisdexanfetamina iniciaram a primeira semana de tratamento com uma dose de 30 mg. Indivíduos dos grupos de dose de 50 ou 70 mg foram titulados com 20 mg por semana até que atingissem a dose desejada de 50 ou 70 mg. Melhoras significativas nos sintomas de TDAH foram observadas entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador através dos escores da escala de avaliação de TDAH (ADHD-RS).[5]

Dois estudos duplo-cegos, de grupos paralelos, ativo-controlado (OROS-MPH [cloridrato de metilfenidato]) foram conduzidos em adolescentes com 13 a 17 anos de idade com TDAH. Ambos os estudos também incluíram um braço de referência com placebo. O estudo de otimização da dose de 8 semanas (SPD489-405) teve um período de otimização da dose de 5 semanas e um período de

manutenção da dose de 3 semanas. Durante o período de otimização da dose, os indivíduos foram titulados uma vez por semana com base na resposta de TEAEs e clínica para uma dose ideal de 30, 50 ou 70 mg/dia (para indivíduos do SPD489) ou 18, 36, 54 ou 72 mg/dia (para indivíduos do OROS-MPH), a qual foi mantida ao longo do período de manutenção da dose de 3 semanas. A média das doses no desfecho foram 57,9 mg e 55,8 mg para SPD489 e OROS-MPH, respectivamente. Nesse estudo, nem SPD489 tampouco OROS-MPGH foi estatisticamente superior ao outro produto na Semana 8. O estudo de dose fixa de 6 semanas (SPD489-406) apresentou um período de titulação forçada da dose de 4 semanas e um período de manutenção da dose de 2 semanas. Nas doses mais elevadas de SPD489 (70 mg) e OROS-MPH (72 mg), o tratamento de SPD489 foi superior a OROS-MPH conforme mensurado pela análise de eficácia primária (alteração a partir do período basal na Semana 6 no escore Total de ADHD-RS) e a análise de eficácia secundária principal (na última visita do estudo no CGI-I – *Clinical Global Impressions-Improvement Scale*, subescala de melhora da escala de Impressão Clínica Global).[6][7]

2.3 Crianças e Adolescentes com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e por comparador ativo, de grupo paralelo e otimização da dose foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade (N=336), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 8 semanas os pacientes foram randomizados para tomar uma dose matinal diária de dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg/dia), cloridrato de metilfenidato (18, 36 ou 54 mg/dia) ou placebo (1:1:1). O estudo compreendeu 3 períodos, conforme segue: um período de *screening* e *washout* (superior a 42 dias), um período de 7 semanas de avaliação duplo-cega (compreendendo um período de 4 semanas de otimização da dose seguido por um período de 3 semanas de manutenção da dose), e um período de 1 semana de washout e acompanhamento. Durante o período de 4 semanas de otimização da dose os indivíduos foram titulados até atingir uma dose ótima, baseando-se em eventos adversos emergentes do tratamento e julgamento clínico.[8]

Dimesilato de lisdexanfetamina demonstrou eficácia significativamente maior que o placebo. A média placebo-ajustada de redução a partir do basal do escore total da ADHD-RS foi de 18,6 ($p<0,001$).[9] Com relação aos resultados funcionais, 78,0% dos pacientes tomando dimesilato de lisdexanfetamina mostraram melhora ("melhora muito significativa" ou "melhora significativa") conforme comparado com 14% dos indivíduos em tratamento com placebo com base na CGI-I ($p<0,001$).[10] Dimesilato de lisdexanfetamina também demonstrou melhora significativa no desempenho escolar das crianças, conforme medido pelo instrumento de Qualidade de Vida "*Child Health and Illness Profile – Child Edition: Parent Report Form, Achievement Domain*" (Perfil do Estado de Saúde da Criança – Edição Infantil: Formulário de Pais, Domínio Realização) quando comparado ao placebo (dimesilato de lisdexanfetamina: 9,4 e placebo: -1,1) com uma diferença média de 10,5 ($p<0,001$) entre os dois grupos de tratamento ativo. O tratamento com cloridrato de metilfenidato foi superior ao placebo conforme mensurado pelo escore de ADHD-RS-IV Total, CGI-I e pelo Instrumento de Qualidade de Vida *"Child Health and Illness Profile – Child Edition: Parent Report Form, Achievement Domain"* (Perfil do Estado de Saúde da Criança – Edição Infantil: Formulário de Pais, Domínio Realização).

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por comparador ativo e otimização da dose foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (N=267), que atendiam os critérios do DSM para TDAH e que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com metilfenidato. Neste estudo de 9 semanas os pacientes foram distribuidos aleatoriamente (1:1) para uma dose diária pela manhã de dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg/dia) ou atomoxetina (administrado conforme o peso do paciente até 100 mg). O estudo compreendeu 3 períodos, conforme segue: um período de *screening* e *washout* (até 14 dias), um período de 9 semanas de avaliação duplo-cega (compreendendo um período de 4 semanas de otimização de dose seguido por um período de 5 semanas de manutenção de dose), e um período de 1 semana de washout e acompanhamento. Durante o período de 4 semanas de otimização de dose os indivíduos foram titulados até atingir uma dose ótima, baseando-se em eventos adversos emergentes do tratamento e julgamento clínico.[11]

Os pacientes tratados com dimesilato de lisdexanfetamina levaram menor tempo até a primeira resposta quando comparados aos pacientes tratados com atomoxetina ($p=0,001$, tempo médio 12,0 vs 21,0 dias, respectivamente), onde a primeira resposta foi definida como atingido o escore 1 ("melhora muito significativa") ou 2 ("melhora significativa") da escala CGI-I em qualquer uma

das visitas durante o tratamento duplo-cego. Em todas as visitas, a proporção de respostas no grupo de tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina foi consistentemente maior comparado à proporção de respostas no grupo tratado com atomoxetina. A diferença variou de 16 a 24 pontos percentuais.[12]

Estudo de Manutenção da Eficácia – Estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, de interrupção do tratamento, foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (N=276), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Um total de 276 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 236 estiveram envolvidos no estudo anterior SPD489-325 e 40 foram diretamente incluídos neste estudo. A fim de assegurar que a população adequada foi incluída no intervalo de segurança randomizado para avaliar a manutenção da eficácia a longo prazo, os pacientes estiveram em tratamento aberto com dimesilato de lisdexanfetamina durante um período mínimo de 26 semanas antes de serem avaliados para entrar no período de interrupção randomizada. Os pacientes elegíveis deveriam demonstrar resposta ao tratamento conforme definido pela subescala de gravidade da escala de Impressão Clínica Global (CGI-S – *Clinical Global Impressions-Severity Scale*) <3 e um escore total ≤22 pela ADHD-RS. Os pacientes que mantiveram resposta ao tratamento aberto (N=157) foram randomizados para continuar com a mesma dose de dimesilato de lisdexanfetamina (N=78) ou mudar para placebo (N=79) durante a fase duplo-cega. Os pacientes foram monitorados para ocorrência de recidiva (falha no tratamento) durante a fase duplo-cega de 6 semanas. A manutenção da eficácia foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falhas no tratamento entre os pacientes tratados com dimesilato de lisdexanfetamina (15,8%) comparada ao placebo (67,5%) ao témino do período de interrupção randomizada. O momento final de avaliação foi definido como a última semana de tratamento pós-randomização, em que escores totais ADHD-RS e CGI-S válidos foram observados. A falha no tratamento foi definida como o aumento (piora) ≥50% no escore total da ADHD-RS, e um aumento ≥2 pontos nos escores da CGI-S, quando comparados aos escores de entrada na fase duplo-cega de interrupção randomizada. Para a maioria dos pacientes (70,3%) que tiveram recidiva, os sintomas do TDAH pioraram durante ou antes da semana 2 após a randomização.[13]

2.4 Adultos com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de grupo paralelo foi conduzido em adultos (N=420) que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 4 semanas os pacientes foram randomizados em grupos fixos de tratamento que receberiam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina ou placebo. Todos os indivíduos recebendo dimesilato de lisdexanfetamina iniciaram a primeira semana de tratamento com uma dose de 30 mg. Indivíduos dos grupos de dose de 50 ou 70 mg foram titulados com 20 mg por semana até que atingissem a dose desejada de 50 ou 70 mg. Ao final do estudo, melhoras significativas nos sintomas de TDAH foram observadas entre os pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina em comparação aos pacientes que receberam placebo, com base na avaliação do investigador através dos escores da ADHD-RS.[14]

O segundo estudo foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, cruzado, desenhado de forma análoga ao estudo de sala de aula de dimesilato de lisdexanfetamina de forma a simular um ambiente de trabalho. O estudo foi conduzido em 142 adultos que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Houve 4 semanas de fase aberta para otimização da dose de dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg uma vez ao dia pela manhã). Os pacientes foram então randomizados para uma das duas sequências de tratamento: 1) 1 semana tomando dimesilato de lisdexanfetamina (dose ótima) seguida pela outra semana tomando placebo; 2) placebo seguido de dimesilato de lisdexanfetamina (dose ótima), uma semana cada. As avaliações de eficácia ocorreram ao final de cada semana, usando-se o escore de PERMP *(Permanent Product Measure of Performance*). O PERMP se trata de uma avaliação da atenção no TDAH através das tentativas de solução e acertos a testes matemáticos. O tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina, comparado ao placebo, resultou em melhora na atenção estatisticamente significativa em todos os tempos pós-dose, conforme medido pela média dos escores totais de PERMP, tanto ao longo de um dia de avaliação como na medida final. As avaliações com PERMP foram realizadas na pré-dose (-0,5 horas) e nas horas 2, 4, 8, 10, 12 e 14 pós-dose.[15]

Estudo da Eficácia da Manutenção do Tratamento – Estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, de retirada, foi conduzido em adultos com idade entre 18 e 55 anos (N=123) que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Para o estudo, foi assegurado que todos os pacientes envolvidos vinham em tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina por no mínimo 6 semanas e demonstraram resposta ao tratamento, conforme definido pela CGI-S ≤3 e um escore total <22 pela ADHD-RS para adultos. ADHD-RS para adultos é uma medida dos sintomas de TDAH. Os pacientes que mantinham a resposta ao tratamento na semana 3 da fase aberta do acompanhamento (N=116) eram elegíveis para iniciar o estudo duplo-cego, randomizado, com fase de retirada. Esses pacientes receberam a dose de entrada de dimesilato de lisdexanfetamina (N=56) ou placebo (N=60).[16] A manutenção da eficácia de dimesilato de lisdexanfetamina foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falhas de tratamento (<9%) comparada ao placebo (75%) nesse estudo duplo-cego, randomizado, com fase de retirada.[17] Falha de tratamento foi definida como um aumento ≥50% no escore total da ADHD-RS para adultos e um aumento ≥2 pontos nos escores da CGI-S quando comparados aos escores de entrada no estudo.[16]

2.5 TCA em adultos

A eficácia de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) foi demonstrada em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, controlados por placebo, com 12 semanas de duração em adultos com idades entre 18 e 55 anos (N=374 e N=350) com TCA moderado a severo. O diagnóstico de TCA foi confirmado através do uso dos critérios do DSM (apêndice B) para TCA. A severidade do TCA foi determinada baseada no sujeito relatar pelo menos 3 dias de compulsão por semana, por 2 semanas, antes da visita inicial e fazer uma pontuação igual ou superior a 4 na CGI-S no dia da visita inicial. Para ambos os estudos, um dia de compulsão foi definido como um dia com pelo menos 1 episódio compulsivo, conforme determinado pelos diários dos sujeitos e confirmado pelos médicos (veja **1. Indicações**). Ambos os estudos de 12 semanas consistiram em um período de otimização de dose de 4 semanas e um período de manutenção de dose de 8 semanas. Durante o período de otimização de dose, os sujeitos designados para dimesilato de lisdexanfetamina iniciaram o tratamento com titulação de dose de 30 mg/dia e, após uma semana de tratamento, foram titulados a 50 mg/dia. Adicionalmente, o aumento para dose de 70 mg/dia foi realizado conforme tolerabilidade apresentada e indicação clínica. Seguindo-se o período de otimização de dose, os sujeitos continuaram a receber a dose ótima durante o período de manutenção de dose.[18][19]

O *endpoint* primário de eficácia para os dois estudos foi definido como a alteração do número de dias com episódios compulsivos por semana (da visita inicial até as semanas 11/12). O número inicial de dias foi definido como a média semanal do número de dias com episódios compulsivos por semana informados na visita inicial a qual se referia aos 14 dias anteriores a essa mesma visita.[18][19] Os sujeitos de ambos os estudos que estavam tomando dimesilato de lisdexanfetamina apresentaram redução estatisticamente significativa (p<0,0001) no número de dias com episódios de compulsão nas semanas 11/12 quando comparados com o informado na visita inicial. Ainda, sujeitos tomando dimesilato de lisdexanfetamina apresentaram melhorias nos principais *endpoints* secundários quando comparados aos sujeitos utilizando placebo, demonstrando uma proporção maior da taxa de sujeitos com melhora na CGI-I, uma maior proporção dos sujeitos que cessaram os episódios compulsivos na semana 4 e maior redução na pontuação total da escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating* (Y-BOCS-BE) em ambos os estudos.[18][19]

Manutenção do Estudo de Eficácia – Foi conduzido um estudo com desenho duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de retirada, para avaliar a manutenção da eficácia com base no tempo até a recidiva entre dimesilato de lisdexanfetamina e placebo em adultos com idade entre 18 a 55 anos (N = 267) com TCA moderada a grave. Neste estudo de longo prazo, pacientes que apresentaram resposta a dimesilato de lisdexanfetamina na fase de tratamento aberta anterior de 12 semanas, foram randomizados para continuar com dimesilato de lisdexanfetamina ou placebo por até 26 semanas de observação quanto à recidiva. A resposta na fase aberta foi definida como 1 ou menos dias de compulsão a cada semana por quatro semanas consecutivas antes da última visita ao final da fase aberta de 12 semanas e um escore de CGI-S de 2 ou menos no momento da visita. A recidiva durante a fase duplo-cega foi definida como a apresentação de 2 ou mais dias de compulsão em cada semana por duas semanas consecutivas (14 dias) antes de qualquer visita e apresentação de um aumento no escore de CGI-S de 2 ou mais pontos em comparação ao período basal de

retirada randomizada. A manutenção da eficácia para pacientes que tiveram uma resposta inicial durante o período aberto e que, então, continuaram com dimesilato de lisdexanfetamina durante a fase de retirada randomizada duplo-cega de 26 semanas foi demonstrada com dimesilato de lisdexanfetamina sendo superior em relação ao placebo, conforme medição feita pelo tempo até a recidiva. Além disso, o grupo que continuou com dimesilato de lisdexanfetamina apresentou uma proporção menor de recidiva (5/136, 3,7%) em relação ao grupo de placebo (42/131, 32,1%).[20]

Referências bibliográficas

(1) Clinical Study Report NRP104-301. A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of NRP104 in Children Aged 6-12 Years with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 02 Nov 2005.

(2) Clinical Study Report NRP104-301. A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study of NRP104 in Children Aged 6-12 Years with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 02 Nov 2005: 57-58, 67-68.

(3) Clinical Study Report NRP104-201. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, 3-Treatment, 3-Period, Crossover Study with One Week Per Treatment and Once-a-Day Dosing of Either NRP104, Adderall XR®, or Placebo in Children Aged 6 to 12 Years with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 13 Jul 2005.

(4) Clinical Study Report SPD489-311. A Phase IIIb, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Dose-Optimization, Cross-Over, Analog Classroom Study to Assess the Time of Onset of VyvanseTM in Pediatric Subjects aged 6-12 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 29 May 2008.

(5) Clinical Study Report SPD489-305. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adolescents Aged 13-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 17 Aug 2009.

(6) Clinical Study Report SPD489-405. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Activecontrolled, Dose-optimization Safety and Efficacy Study of SPD489 (VYVANSE®) Compared with OROS-MPH(CONCERTA®) with a Placebo Reference Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attentiondeficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 30 Oct 2014.

(7) Clinical Study Report SPD489-406. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Activecontrolled, Forced-dose Titration, Safety and Efficacy Study of SPD489 (VYVANSE®) Compared with OROSMPH (CONCERTA®) with a Placebo Reference Arm, in Adolescents Aged 13-17 Years with Attentiondeficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 12 Nov 2014.

(8) Clinical Study Report SPD489-325. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 19 Aug 2011.

(9) Clinical Study Report SPD489-325. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 19 Aug 2011: 60-61.

(10) Clinical Study Report SPD489-325. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multicentre, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Dose-Optimisation Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 19 Aug 2011: 81-84.

(11) Clinical Study Report SPD489-317. A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active- controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy.19 Jul 12.

(12) Clinical Study Report SPD489-317. A Phase 3b, Double-blind, Randomised, Active-controlled, Parallel-group Study to Compare the Time to Response of Lisdexamfetamine Dimesylate to Atomoxetine Hydrochloride in Children and Adolescents aged 6-17 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Who Have Had an Inadequate Response to Methylphenidate Therapy. Table 14. 08 Jan 2013: 72.

(13) Clinical Study Report SPD489-326. A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Withdrawal, Multicentre, Extension, Safety and Efficacy Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Children and Adolescents Aged 6-17 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 08 Jun 2012: 92.

(14) Clinical Study Report NRP104-303. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Forced Dose Titration, Safety and Efficacy Study of NRP104 in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 11 Jun 2007

(15) Clinical Study Report SPD489-316. A Phase IIIb Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-controlled, Dose Optimization, Crossover, Safety and Efficacy Workplace Environment Study of Lisdexamfetamine Dimesylate (LDX) in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 04 Jun 2009.

(16) Clinical Study Report SPD489-401. Phase 4, Double-blind, Multi-center, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Safety and Efficacy Study of SPD489 in Adults Aged 18-55 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 29 Nov 2010.

(17) Clinical Study Report SPD489-401. Phase 4, Double-blind, Multi-center, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Safety and Efficacy Study of SPD489 in Adults Aged 18-55 with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 29 Nov 2010: 47.

(18) Clinical Study Report SPD489-343. The SPD489-343, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallelgroup, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder. 19 Feb 2014.

(19) Clinical Study Report SPD489-344. The SPD489-344, Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallelgroup, Placebo-controlled, Dose-optimization Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder. 24 Mar 2014.

(20) Clinical Study Report SPD489-346. A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomizedwithdrawal Study to Evaluate the Maintenance of Efficacy of SPD489 in Adults Aged 18-55 Years with Moderate to Severe Binge Eating Disorder. 08 Apr 2015.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da d-anfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente a partir do trato gastrointestinal e hidrolisada primariamente nas células do sangue à d-anfetamina, a qual é responsável

pela atividade do fármaco. As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não-catecolaminas com atividade estimulante do sistema nervoso central.

O modo de ação terapêutica da anfetamina no TDAH não é plenamente conhecido. Acredita-se que as anfetaminas bloqueiem a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumentem a liberação destas monoaminas para o espaço extraneuronal. O fármaco-mãe, lisdexanfetamina, não se liga aos sítios responsáveis pela recaptação da norepinefrina e dopamina *in vitro*.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos de farmacocinética da d-anfetamina após a administração oral de lisdexanfetamina foram realizados em pacientes pediátricos sadios (idade de 6 a 12 anos) e adultos com TDAH. A farmacocinética linear da d-anfetamina, após a administração oral de dose única de dimesilato de lisdexanfetamina, foi estabelecida no intervalo de dose de 30 a 70 mg em crianças de 6 a 12 anos de idade e no intervalo de dose de 50 a 250 mg em adultos. Os parâmetros farmacocinéticos da d-anfetamina após a administração da lisdexanfetamina em adultos demonstraram baixa variação interindividual (<25%) e intraindividual (<8%). Não ocorre acúmulo de d-anfetamina no estado estacionário (*steady state*) em pacientes adultos e não há acúmulo de dimesilato de lisdexanfetamina após dose única diária por 7 dias consecutivos.

- **Absorção**

Após administração oral, o dimesilato de lisdexanfetamina é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, devido a suas propriedades físico-químicas. Ademais, um estudo in vitro sugere que a absorção seja mediada pelo transportador de alta capacidade PEPT1.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com TDAH, o $T_{máx}$ de d-anfetamina foi aproximadamente 3,5 horas após a administração oral de dose única de 30, 50 ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, após jejum noturno de 8 horas. O $T_{máx}$ da lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. Os valores de área sob a curva (ASC) e $C_{máx}$ normalizados para peso/dose foram iguais tanto em pacientes pediátricos de 6 a 12 anos como em adultos após dose única de 30 - 70 mg.

Os alimentos (refeições ricas em gordura ou alimentos pastosos, como iogurte) ou suco de laranja não afetam a área sob a curva ASC e a $C_{máx}$ da d-anfetamina em adultos sadios após administração oral de dose única de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina cápsulas, porém prolongam o $T_{máx}$ em aproximadamente 1 hora nesta faixa etária (de 3,8 h em jejum para 4,7 h após uma refeição rica em gordura ou 4,2 h após ingestão de alimentos pastosos, como iogurte). Após 8 horas de jejum, as ASCs para a d-anfetamina, após administração oral de dimesilato de lisdexanfetamina em solução e na forma de cápsulas intactas, foram equivalentes.

- **Metabolismo**

A lisdexanfetamina é convertida em d-anfetamina e l-lisina, o que ocorre pelo metabolismo no sangue principalmente devido à atividade hidrolítica dos glóbulos vermelhos. Os glóbulos vermelhos têm alta capacidade de metabolizar a lisdexanfetamina, conforme demonstram dados *in vitro*, em que hidrólise substancial ocorre mesmo em baixos níveis de hematócrito. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450.

A anfetamina é oxidada na posição 4 do anel benzênico para formar a 4-hidroxianfetamina, ou nos lados α ou β da cadeia de carbono para formar a alfa-hidroxi-anfetamina ou norefedrina, respectivamente. A norefedrina e a 4-hidroxianfetamina são ambas ativas e cada uma é sequencialmente oxidada para formar a 4-hidroxi-norefedrina. A alfa-hidroxi-anfetamina sofre desaminação para formar fenilacetona, a qual, por fim, forma ácido benzóico e seus glucoronídeos e glicina conjugada com ácido hipúrico. Embora as enzimas envolvidas no metabolismo da anfetamina não foram claramente elucidadas, sabe-se que a CYP2D6 está envolvida com a formação da 4-hidroxi-anfetamina.

- **Excreção**

Após a administração oral de uma dose de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina marcado radioativamente, em 6 indivíduos sadios, aproximadamente 96% da radioatividade da dose oral foram recuperados na urina e apenas 0,3% foram recuperados nas

fezes durante um período de 120 horas. Da radioatividade recuperada na urina, 42% estavam relacionados à anfetamina, 25% ao ácido hipúrico e 2% à lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas de lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias tornando-se, em geral, não quantificáveis em 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina foi, em média, menos de uma hora em estudos de dimesilato de lisdexanfetamina em voluntários a partir de 6 anos. A meia-vida de eliminação plasmática de dextroanfetamina foi de aproximadamente 8,6 a 9,5 horas em pacientes pediátricos de 6 a 12 anos e de 10 a 11,3 horas em adultos saudáveis.

- **Populações especiais**

- Idade: A farmacocinética da d-anfetamina, conforme avaliada pelo *clearance*, é similar em pacientes pediátricos (de 6 a 12 anos) e adolescentes (de 13 a 17 anos) com TDAH e voluntários adultos sadios após a correção do peso corporal.

A exposição média no estado estacionário de d-anfetamina foi aproximadamente 44% maior em pacientes pediátricos de 4 a 5 anos em comparação com a população pediátrica de pacientes de 6 a 11 anos recebendo a mesma dose, com base em uma análise farmacocinética da população.

Em um estudo com 47 indivíduos com 55 anos ou mais, o *clearance* da anfetamina foi de aproximadamente 0,7 L/h/kg para pacientes entre 55 e 74 anos e 0,55 L/h/kg para pacientes ≥75 anos. Esses valores são ligeiramente menores do que os encontrados em indivíduos adultos jovens (aproximadamente 1 L/h/kg para indivíduos com idade entre 18 e 45 anos).

- Gênero: A exposição sistêmica à d-anfetamina é similar para homens e mulheres recebendo a mesma dose em mg/kg. Os valores de ASC e $C_{máx}$ normalizados para peso/dose foram 22% e 12% menores, respectivamente, em mulheres adultas do que em homens no dia 7 sequencial a 7 dias de administração de 70 mg/dia de lisdexanfetamina. Os valores de ASC e $C_{máx}$ normalizados para peso/dose foram iguais em meninos e meninas após dose única de 30 - 70 mg.

- Raça: Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética considerando a raça do indivíduo.

- Insuficiência renal: Em um estudo farmacocinético de lisdexanfetamina em indivíduos com função renal normal e comprometida, o *clearance* da d-anfetamina foi reduzido de 0,7 L/h/kg nos indivíduos normais para 0,4 L/h/kg nos indivíduos com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m^2) (veja **8. Posologia e Modo de Usar**).

Toxicidade não clínica

- **Gravidez**

O dimesilato de lisdexanfetamina aparentemente não possui efeitos no desenvolvimento ou mortalidade embriofetal quando administrado oralmente a ratos e coelhos prenhes durante o período de organogênese, em doses maiores que 40 mg/kg/dia e 120 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são aproximadamente 2,7 e 16 vezes superiores às doses administradas a crianças, e 5,5 e 33 vezes em adultos, respectivamente, considerando a dose máxima de 70 mg/dia e a superfície corporal em mg/m^2.

Vários estudos em roedores indicam que a exposição à anfetamina (d- ou d,l-) antes ou logo após o nascimento, em doses similares àquelas usadas clinicamente, pode resultar em alterações neuroquímicas ou de comportamento a longo prazo. Os efeitos comportamentais relatados incluem déficits de aprendizado e de memória, atividade locomotora alterada e mudanças na função sexual. Estudos similares não foram conduzidos com dimesilato de lisdexanfetamina.

- **Carcinogênese/Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade**

Estudos de carcinogenicidade do dimesilato de lisdexanfetamina não foram realizados. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos nos quais a d- e a l-anfetamina (proporção de enantiômeros de 1:1) foram administradas a camundongos e ratos na dieta, por 2 anos, em doses de até 30 mg/kg/dia em camundongos machos, 19 mg/kg/dia em camundongos fêmeas e 5 mg/kg/dia em ratos machos e fêmeas.

O dimesilato de lisdexanfetamina não foi clastogênico no teste de micronúcleos de medula óssea de camundongo *in vivo* e foi negativo quando testado em *E. coli e S. typhimurium*, componentes do teste de Ames e no teste em linfoma de camundongo L5178Y/TK+- *in vitro*.

A anfetamina (proporção de enantiômeros d- e l- de 3:1) não afetou adversamente a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial no rato em doses de até 20 mg/kg/dia.

- **Dados não-clínicos de abuso**

Estudos não-clínicos de susceptibilidade ao abuso indicam que a lisdexanfetamina pode causar efeitos subjetivos em ratos e macacos, que são similares aos do estimulante d-anfetamina, mas de aparecimento tardio e transitórios, enquanto os efeitos de recompensa, como demonstrado em estudos de autoadministração, são menores que os do metilfenidato ou cocaína.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com:

- Arteriosclerose avançada;
- Doença cardiovascular sintomática;
- Hipertensão moderada a grave;
- Hipertireoidismo;
- Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas;
- Glaucoma;
- Estados de agitação;
- Histórico de abuso de drogas;
- Feocromocitoma;
- Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (podem ocorrer crises hipertensivas) (veja **6. Interações medicamentosas**).

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos Cardiovasculares Graves

- **Morte súbita e anormalidades estruturais cardíacas pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves**

Crianças e adolescentes: morte súbita, associada ao tratamento com estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais, foi relatada em crianças e adolescentes, incluindo aqueles com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves do coração. Embora alguns problemas cardíacos graves isolados levem consigo um risco aumentado de morte súbita, produtos estimulantes em geral não devem ser usados em crianças ou adolescentes com anormalidades cardíacas estruturais graves conhecidas, cardiomiopatia, anormalidades graves do ritmo cardíaco ou outros problemas cardíacos graves que possam aumentar a sua vulnerabilidade para os efeitos simpatomiméticos de fármacos estimulantes.

Adultos: morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio foram reportados em adultos que faziam uso de medicamentos estimulantes na dose usual de TDAH. Embora o papel dos estimulantes nesses casos também não seja conhecido, adultos têm uma probabilidade maior do que crianças de apresentar sérias anormalidades cardíacas estruturais, cardiomiopatias, sérias anormalidades de ritmo cardíaco, problemas na artéria coronária ou outros sérios problemas cardiológicos. Adultos com anormalidades cardíacas, em geral, também não devem fazer uso de medicamentos estimulantes.

- **Hipertensão e outras condições cardiovasculares**

Os medicamentos estimulantes causam um aumento moderado na pressão arterial média (cerca de 2-4 mmHg) e na frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm) e, individualmente, pode haver aumentos maiores. Embora não seja esperado que as alterações médias isoladas tenham consequências a curto prazo, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações maiores na

frequência cardíaca e na pressão arterial. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca como, por exemplo, naqueles com hipertensão pré-existente, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

- **Avaliação do estado cardiovascular em pacientes em tratamento com medicamentos estimulantes**

Todos os pacientes que estão sendo cogitados para o tratamento com medicamentos estimulantes devem ter histórico e exame físico criteriosos (incluindo avaliação de história familiar de morte súbita ou arritmias ventriculares) para avaliar a presença de doença cardíaca e devem ser submetidos a avaliação cardiológica adicional se os achados sugerirem tal doença (como, por exemplo, eletrocardiograma e ecocardiograma). Os pacientes que desenvolvem sintomas, tais como, dor torácica ao exercício, síncope não explicada ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com estimulante, devem ser submetidos a avaliação cardíaca imediata.

Eventos adversos psiquiátricos

- **Psicose pré-existente**

A administração de estimulantes pode exacerbar sintomas de distúrbio do comportamento e transtorno de pensamento em pacientes com transtorno psicótico pré-existente.

- **Doença bipolar**

Cuidado particular deve ser observado ao usar estimulantes para tratar TDAH em pacientes com transtorno bipolar comórbido, devido à preocupação com a possível indução de episódio misto/maníaco em tais pacientes. Antes de iniciar o tratamento com estimulantes os pacientes com sintomas de depressão comórbida devem ser selecionados de forma adequada para determinar se estão sob risco de transtorno bipolar. Tal seleção deve incluir histórico psiquiátrico detalhado, incluindo história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

- **Aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos novos**

Sintomas psicóticos ou maníacos emergentes do tratamento, como: alucinações, pensamento delirante ou mania em crianças e adolescentes, sem história anterior de doença psicótica ou mania, podem ser causados por estimulantes em doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar o papel do estimulante como possível causa e a descontinuação do tratamento pode ser apropriada.

- **Agressão**

Comportamento agressivo ou hostilidade são frequentemente observados, em geral, em crianças e adolescentes com TDAH e têm sido relatados em estudos clínicos e pela experiência pós-comercialização de alguns medicamentos indicados para o tratamento de TDAH. Estimulantes podem causar comportamento agressivo ou hostilidade. Pacientes iniciando o tratamento de TDAH devem ser monitorados quanto ao aparecimento ou agravamento de comportamento agressivo ou hostilidade.

- **Convulsões**

Há alguma evidência clínica que os estimulantes podem diminuir o limiar convulsivo em pacientes com história prévia de convulsões, em pacientes com anormalidade no eletroencefalograma (EEG), mas sem convulsões prévias e, muito raramente, em pacientes sem história de convulsões e sem evidência prévia de anormalidade no EEG. O medicamento deve ser descontinuado na presença de convulsões.

Interrupção do crescimento

Estimulantes do sistema nervoso central têm sido associados a perda de peso e redução da taxa de crescimento em pacientes pediátricos (veja **9. Reações adversas**).

Acompanhe de perto o crescimento (peso e altura) de pacientes pediátricos tratados com estimulantes do SNC, incluindo este medicamento. Pacientes que não estão crescendo ou ganhando peso conforme o esperado podem precisar ter seu tratamento interrompido.

Prescrição e dispensação

A menor quantidade possível de anfetamina deve ser prescrita ou dispensada por vez, a fim de minimizar a possibilidade de dose excessiva. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que usam outros fármacos simpatomiméticos.

Uso em idosos

Este medicamento não foi estudado em pacientes idosos (pacientes com mais de 55 anos).

Uso em crianças

Crianças com TDAH

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em pacientes pediátricos (menores de 6 anos de idade) com TDAH.

Crianças e Adolescentes com TCA

Segurança e eficácia de dimesilato de lisdexanfetamina não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos de idade com TCA. Não foram conduzidos estudos clínicos com este medicamento em pacientes nesta faixa etária com TCA.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes. Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas (veja **9. Reações Adversas**).

Gravidez

Não são conhecidos os efeitos deste medicamento no trabalho de parto e parto em humanos.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Em estudos de reprodução animal, dimesilato de lisdexanfetamina teve efeitos aparentes no desenvolvimento embrionário-fetal em ratos e coelhos em doses de até 40 e 120 mg/kg/dia, que são aproximadamente 2,7 e 16 vezes (criança) e 5,5 e 33 vezes (adulto), respectivamente, a dose máxima recomendada de 70 mg/dia em uma base de mg/m^2 de área de superfície corporal.

Os efeitos de dimesilato de lisdexanfetamina no desenvolvimento pré e pós-natal não foram investigados em estudos de reprodução animal. Estudos em roedores indicam que a exposição pré-natal ou pós-natal precoce à anfetamina (d- ou d, l-) em doses semelhantes às usadas clinicamente pode resultar em alterações neuroquímicas e comportamentais de longo prazo. Os efeitos comportamentais relatados incluem déficits de aprendizagem e memória, atividade locomotora alterada e mudanças na função sexual.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

As anfetaminas são excretadas no leite humano. Este medicamento somente deve ser usado durante a amamentação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Os efeitos deste medicamento na fertilidade e no desenvolvimento embrionário inicial não foram investigados em estudos reprodutivos em animais. A anfetamina (proporção de enantiômeros d- e l- de 3:1) não afetou adversamente a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial no rato em doses de até 20 mg/kg/dia.

- **Efeitos teratogênicos**

Bebês nascidos de mães dependentes de anfetaminas têm risco aumentado de parto prematuro e peso baixo ao nascer. Estes bebês também podem experimentar sintomas de abstinência demonstrados por disforia, incluindo agitação e lassitude significante.

Insuficiência Renal

Devido ao *clearance* reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m^2), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise (veja **3. Características Farmacológicas).**

A lisdexanfetamina e a d-anfetamina não são dialisáveis.

Insuficiência Hepática

Nenhum estudo foi conduzido em pacientes com dano hepático.

Abuso e dependência

As anfetaminas têm sido alvo de extenso uso abusivo, de uso indevido e de uso recreativo, que devem ser considerados ao prescrever este medicamento. As anfetaminas devem ser prescritas com cautela para pacientes com histórico de abuso ou dependência de drogas.

O abuso pode levar à tolerância e dependência psicológica com diferentes graus de comportamento anormal. Os sintomas de abuso de anfetaminas podem incluir dermatoses, insônia, irritabilidade, hiperatividade, labilidade emocional e psicose. Foram relatados sintomas de abstinência como fadiga e depressão.

Em um estudo de potencial de abuso, quando doses orais equivalentes de 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina e 40 mg de sulfato de d-anfetamina de liberação imediata foram administrados em indivíduos com história de abuso de drogas, 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziram respostas subjetivas em uma escala de "Efeitos de Satisfação da Droga" (desfecho primário), que foram significantemente menores que 40 mg de dexanfetamina de liberação imediata. Entretanto, a administração oral de 150 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziu aumentos nas respostas subjetivas positivas nesta escala que não eram estatisticamente distintos das respostas subjetivas positivas produzidas por 40 mg de d-anfetamina oral de liberação imediata e por 200 mg de dietilpropiona (C-IV).

A administração intravenosa de 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina em indivíduos com história de abuso de drogas produziu respostas subjetivas positivas em escalas de mensuração de "Satisfação da Droga", "Euforia", "Efeitos da anfetamina" e "Efeitos da benzedrina", que foram maiores que para o placebo, mas menores que aquelas produzidas por dose equivalente (20 mg) de d-anfetamina intravenosa.

Este medicamento pode causar doping.

30 mg - Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina e dióxido de titânio.
50 mg - Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina, azul brilhante, dióxido de titânio e vermelho allura 129.
70 mg - Atenção: Contém os corantes azul brilhante, dióxido de titânio e vermelho allura 129.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibição e indução enzimática *in vitro*

O dimesilato de lisdexanfetamina não demonstrou inibição *in vitro* das principais isoformas da CYP450 humana (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4) em suspensões microssomais hepáticas humanas, nem indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 em cultura de hepatócitos frescos humanos. O dimesilato de lisdexanfetamina não é um substrato in vitro da P-gp em células MDCKII, nem inibidor de P-gp em células Caco-2, portanto é pouco provável que haja interações com fármacos transportados pela P-gp.

Medicamentos com interações clinicamente importantes com dimesilato de lisdexanfetamina

Agentes e condições que alteram o pH da urina e impactam a excreção urinária e meia-vida de anfetaminas

Ácido ascórbico e outros agentes e condições que acidificam a urina aumentam a excreção urinária e reduzem a meia-vida de anfetaminas. Bicarbonato de sódio e outros agentes e condições que alcalinizam a urina reduzem a excreção urinária e aumentam a meia-vida de anfetaminas.

Inibidores da monoamina oxidase

Não administre este medicamento concomitantemente com inibidores da monoamina oxidase ou dentro do intervalo de 14 dias após descontinuação do tratamento com IMAO. Desfechos graves, incluindo morte, podem ocorrer. (veja **4. Contraindicações**)

Fármacos serotoninérgicos

A síndrome serotoninérgica ocorreu raramente com o uso de anfetaminas, como dimesilato de lisdexanfetamina, quando administradas em associação com fármacos serotoninérgicos, incluindo Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). A síndrome também foi relatada em overdose de anfetaminas, incluindo este medicamento (veja **10. Superdosagem**).

Medicamentos sem interações clinicamente importantes com dimesilato de lisdexanfetamina

Guanfacina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de guanfacina de liberação prolongada em conjunto com dimesilato de lisdexanfetamina (50 mg) causou aumento de 19% na concentração máxima da guanfacina no plasma, enquanto a exposição (ASC) foi aumentada em 7%. Não se espera que tais alterações, consideradas menores, sejam clinicamente significativas. Neste estudo não foi observado nenhum efeito na exposição à d-anfetamina após a coadministração de guanfacina de liberação prolongada e este medicamento.

Venlafaxina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, 225 mg de venlafaxina de liberação prolongada, um substrato da enzima CYP2D6, foram administrados concomitantemente com dimesilato de lisdexanfetamina 70 mg. Essa combinação reduziu em 9% a $C_{máx}$ e em 17% a ASC do metabólito ativo primário o-desmetilvenlafaxina e gerou um aumento de 10% na $C_{máx}$ e 13% na ASC de venlafaxina. Não se espera que essas pequenas variações sejam clinicamente significativas. Neste estudo nenhum efeito foi observado sobre a exposição à d-anfetamina após a coadministração de venlafaxina de liberação prolongada e dimesilato de lisdexanfetamina.

Dimesilato de lisdexanfetamina (d-anfetamina) pode ser um inibidor fraco de CYP2D6. A lisdexanfetamina não possui efeito na ASC e na $C_{máx}$ do composto venlafaxina ou do metabólito o-desmetilvenlafaxina. Em um estudo clínico de interação medicamentosa a coadministração deste medicamento não resultou em nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fármacos metabolizados pela CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 ou CYP3A.

Interações com exames laboratoriais

As anfetaminas podem causar elevação significativa dos níveis plasmáticos de corticosteroides. Este aumento é máximo no período noturno. A anfetamina pode interferir com as determinações de esteroide na urina.

Este medicamento pode interferir nos resultados de testes de certos agentes radioativos de diagnóstico (como aqueles usados na visualização do transportador de dopamina, por exemplo, DATSCAN [ioflupano I-123]) e levar a resultados diagnósticos falso-positivos.

Interações com alimentos

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da umidade.

Este medicamento, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após aberto, válido por 30 dias.

Não use medicamento com o Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:

dimesilato de lisdexanfetamina 30 mg: cápsula gelatinosa dura n° 3, com tampa na cor amarela e corpo na cor branca, contendo o pó branco a levemente amarelado.

dimesilato de lisdexanfetamina 50 mg: cápsula gelatinosa dura n° 3, com tampa na cor verde e corpo na cor branca, contendo o pó branco a levemente amarelado.

dimesilato de lisdexanfetamina 70 mg: cápsula gelatinosa dura n° 2, com tampa na cor azul e corpo na cor branca, contendo o pó branco a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Método de Administração

Este medicamento deve ser tomado pela manhã. A ingestão à tarde ou à noite deve ser evitada devido ao potencial para insônia.

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

As cápsulas deste medicamento devem ser tomadas inteiras ou podem ser abertas e todo o seu conteúdo dissolvido em alimentos pastosos, como iogurte ou em um copo com água ou suco de laranja. Se o conteúdo da cápsula contiver qualquer pó compactado, uma colher poderá ser usada para dissolvê-lo no alimento pastoso ou líquido. O conteúdo deve ser misturado até que esteja totalmente dispersado. O paciente deve ingerir todo o conteúdo imediatamente; a mistura não deve ser guardada. O princípio ativo se dissolve completamente quando dispersado, no entanto, uma camada fina de excipientes pode permanecer no copo ou no frasco após a mistura ter sido consumida. O paciente não deve tomar uma quantidade inferior ao conteúdo de uma cápsula por dia e o conteúdo das cápsulas não deve ser dividido.

8.2 Tratamento do TDAH

Este medicamento não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos e em adultos com idade superior a 55 anos.

A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade terapêutica e a resposta do paciente. Este medicamento deve ser administrado na menor dose eficaz.

Para todos os pacientes que estão iniciando o tratamento pela primeira vez ou substituindo a medicação em uso, a dose recomendada é de 30 mg, uma vez por dia pela manhã. Se, a critério médico, a dose for aumentada acima de 30 mg/dia, a dose diária deve ser ajustada em aumentos de 20 mg em intervalos aproximados de uma semana. A dose máxima recomendada é de 70 mg/dia. Doses de dimesilato de lisdexanfetamina acima de 70 mg/dia não foram estudadas. Em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até

<30 mL/min/1,73 m^2), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise (veja **3. Características Farmacológicas**).

8.3 Manutenção / Tratamento de longa duração do TDAH

Em geral, é consenso que o tratamento farmacológico para TDAH pode ser necessário por períodos prolongados. O benefício da manutenção da terapia com este medicamento, nas doses de 30, 50 e 70 mg, para crianças e adolescentes (6 a 17 anos) e adultos (18 a 55 anos), foi demonstrado em estudos de retirada, controlado e randomizado. Os pacientes desse estudo utilizaram a mesma dose que haviam utilizado para confirmar a resposta ao tratamento na fase aberta desse estudo (veja **2. Resultados de eficácia**).

O médico que optar pelo uso deste medicamento por períodos prolongados deve reavaliar periodicamente a utilidade do medicamento em longo prazo para o paciente individual.

8.4 Tratamento do TCA em adultos

A dose de titulação inicial é de 30 mg/dia a ser ajustada em incrementos de 20 mg em intervalos aproximados de 1 semana até atingir a dose recomendada de 50 mg/dia ou de 70 mg/dia. A titulação da dose até a obtenção da dose ótima deve ser guiada pelos resultados clínicos, não ultrapassando uma dose máxima de 70 mg/dia.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos e relatos pós-comercialização

Reações adversas observadas no tratamento com este medicamento refletem principalmente os efeitos colaterais comumente associados ao uso de anfetaminas. As tabelas abaixo apresentam todas as reações adversas com base em todas as informações de segurança disponíveis.

Categorias de incidência:

Muito comum: ≥10%; Comum: ≥1% e <10%; Incomum: ≥0,1% e <1%; Raro: ≥0,01% e <0,1%; Muito raro: <0,01%. Incidência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Reações adversas escritas em *itálico* foram identificadas pós-comercialização.

Distúrbios do Sistema Imunológico

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação anafilática	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*
Hipersensibilidade	Incomum*	Incomum	Incomum	Incomum*

Distúrbios de Nutrição e Metabolismo

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum

Transtornos Psiquiátricos

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Insônia	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Agitação	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Ansiedade	Comum	Comum	Incomum	Comum
Logorreia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum

Diminuição da libido	Comum	*Incidência não conhecida*	Não aplicável	Incomum
Depressão	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Tique	Incomum	Incomum	Comum	Incomum
Labilidade emocional	Comum	Incomum	Comum	Comum
Disforia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum*
Euforia	Incomum	Incomum	*Incidência não conhecida*	Incomum
Hiperatividade psicomotora	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Bruxismo	Comum	Incomum	Incomum*	Comum
Transtorno obsessive-compulsivo (TOC) (incluindo tricotilomania e dermatilomania).	Incomum	Incomum	Incomum*	Incomum
Episódios psicóticos	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*
Mania	Incomum*	Incomum*	Incomum*	Incomum
Alucinação	*Incidência não conhecida*	Incomum*	Incomum*	*Incidência não conhecida*
Agressão	*Incidência não conhecida*	Incomum	Comum	*Incidência não conhecida*
Síndrome de Tourette	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*

Distúrbios do Sistema Nervoso

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor de cabeça	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum
Inquietação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Tremor	Comum	Comum	Incomum*	Comum
Sonolência	Incomum	Comum	Comum	Incomum
Convulsão	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*
Discinesia	Incomum*	Incomum	Incomum*	Incomum*
Disgeusia	Incomum	Incomum	Incomum	Comum

Distúrbios Visuais

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Visão turva	Incomum	*Incidência não conhecida*	Incomum	Incomum
Midríase	*Incidência não conhecida*	Incomum*	Incomum	*Incidência não conhecida*
Diplopia	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Olho seco	Incomum	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

Distúrbios Cardíacos

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Taquicardia	Comum	Comum	Comum	Comum
Palpitação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Cardiomiopatia	*Incidência não conhecida*	Incomum*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*
Cardiomiopatia de Takotsubo (cardiomiopatia de estresse)	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*

Distúrbios Vasculares

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Fenômeno de Raynaud	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	Incomum*	Incomum*
Epistaxe	*Incomum***	*Incomum***	*Incomum***	*Incomum***

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dispneia	Comum	Comum	Incomum	Incomum

Distúrbios Gastrointestinais

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Boca seca	Muito comum	Comum	Comum	Muito comum
Diarreia	Comum	Comum	Comum	Comum
Constipação	Comum	Incomum	Comum	Comum
Dor abdominal superior	Comum	Comum	Muito comum	Comum
Náusea	Comum	Comum	Comum	Comum
Vômito	Incomum	Comum	Comum	Comum
Isquemia Intestinal	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*

Distúrbios Hepatobiliares

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hepatite eosinofílica	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hiperidrose	Comum	Incomum*	Incomum	Comum
Urticária	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum*
Erupção cutânea	Incomum	Incomum	Comum	Comum
Angioedema	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*

Síndrome de Stevens-Johnson	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*
Alopecia	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*	*Incidência não conhecida*

Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor no peito	*Comum*	*Incomum*	*Incomum*	*Incomum*
Irritabilidade	Comum	Comum	Comum	Comum
Fadiga	Comum	Comum	Comum	Comum
Sentir-se trêmulo	Comum	Comum	Incomum	Comum
Pirexia	Incomum	Comum	Comum	Incomum

Investigações

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Aumento da pressão arterial	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Redução de peso	Comum	Muito comum	Muito comum	Comum
Prolongamento do intervalo QT	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum

Distúrbios do Sistema Reprodutor e da Mama

	TDAH[a]			TCA[b]
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Disfunção erétil	Comum	Incomum	Não aplicável	Comum

[a] As taxas de incidência foram calculadas a partir de estudos agrupados duplo-cegos controlados por placebo de fase 2-4 para TDAH: crianças (n = 428), adolescentes (n = 714) e adultos (n = 497).

[b] As taxas de incidência foram calculadas a partir de estudos TCA de fase 2-3 duplo-cegos, controlados por placebo em adultos (n = 705).

[c] O denominador inclui apenas indivíduos do sexo masculino de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de fase 2-4 de TDAH em adolescentes (n = 483) e adultos (n = 260) e estudos de TCA de fase 2-3 em adultos (n = 83).

* Esses eventos não foram relatados nos estudos de TDAH de fase 2-4, em grupo paralelo, duplo-cego, controlado por placebo e/ou nos estudos de TCA de fase 2-3. Portanto, as taxas de incidência foram calculadas a partir dos dados gerais agrupados dos estudos de fase 2-4 incluindo estudos abertos em crianças (n=1244), adolescentes (n=910) e adultos (n=752) com TDAH e a partir dos dados gerais agrupados de estudos de fase 2-3, incluindo estudos abertos em adultos (n=833) com TCA. Para Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (incluindo tricotilomania e dermatilomania), isso se aplica apenas à dermatilomania.

**As taxas de incidência foram calculadas por faixa etária de TDAH e TCA, respectivamente, usando dados agrupados de estudos de fase 2-4 controlados por placebo em estudos de fase 2-4 em pacientes com TDAH (incluindo NRP104.201, NRP104.301, SPD489-311, SPD489-317, SPD489-325, SPD489-326, SPD489-347, SPD489-305, SPD489-405, SPD489-406, NRP104.303, NRP104.316, SPD489-401, SPD489-403) e TCA (incluindo SPD489-208, SPD489-343, SPD489-344, SPD489-346).

Supressão do crescimento em pacientes pediátricos com TDAH

Peso

Alterações no peso, em comparação ao placebo, foram avaliadas em estudos de 4 semanas em crianças (6 a 12 anos) e adolescentes (13 a 17 anos). Doses maiores foram associadas à perda de peso maior. Em crianças, a média da perda de peso em relação à linha de base foi de -0,39 kg, -0,84 kg e -1,12 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com 0,46 kg de ganho de peso para pacientes recebendo placebo. Em adolescentes, a média da

perda de peso do início ao final do estudo foi de -1,24 kg, -1,94 kg e -2,16 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, comparado ao ganho de 0,90 kg nos pacientes recebendo placebo.
O monitoramento cuidadoso de crianças e adolescentes, que receberam dimesilato de lisdexanfetamina por 12 meses, sugere que a medicação consistente (isto é, tratados 7 dias por semana durante o ano todo) resulta em uma redução do crescimento, determinada pelo peso corporal. Em crianças, as médias dos percentis de peso na linha de base (N=271) e em 12 meses (N=146) foram 60,9 e 47,2, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e gênero em relação à linha de base, em percentil, foi de -13,4 durante um ano. Em adolescentes, as médias dos percentis do peso na linha de base (N=265) e em 12 meses (N=156) foram 66,0 e 61,5, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e gênero em relação à linha de base, em percentil, foi de -6,5 durante um ano (veja **5. Advertências e precauções**).
Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) que receberam dimesilato de lisdexanfetamina durante dois anos, o monitoramento meticuloso do peso sugeriu que o medicamento consistente (isto é, tratamento para 7 dias por semana durante dois anos) resultou em um atraso do crescimento conforme medido pelo peso corporal. Em crianças e adolescentes, as médias dos percentis de peso e desvio padrão (DP) no período basal (n=314) e 24 meses (semana 104, n=189) foram de 65,4 (DP 27,11) e de 48,2 (DP 29,94), respectivamente. A variação média normalizada por idade e sexo a partir do período basal em percentil durante 2 anos foi -16,9 (DP 17,33).

Crescimento a longo prazo
Dados controlados de peso e altura com o uso prolongado deste medicamento não estão disponíveis.
Em um estudo de longo prazo, o acompanhamento cuidadoso do peso e da altura de crianças com idade entre 7 e 10 anos, que foram randomizadas para grupos de tratamento com metilfenidato ou sem medicação por 14 meses, assim como em subgrupos naturalistas de crianças tratadas recentemente com metilfenidato e não tratadas com medicamento por 36 meses (até a idade de 10 a 13 anos) (total de todos os subgrupos N=370), sugere que crianças medicadas consistentemente (isto é, recebendo tratamento 7 dias por semana durante o ano todo) têm uma redução temporária da taxa de crescimento (em média, um total de 2 cm a menos na altura e 2,7 kg a menos no peso em 3 anos), sem evidência de recuo do crescimento durante este período de desenvolvimento.

Alterações de peso em adultos com TCA
Nos dois estudos fase 3 controlados em adultos após o tratamento com 50 mg e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, a média da perda de peso após 12 semanas foi 5,8 quilogramas para pacientes que receberam dimesilato de lisdexanfetamina (IMC médio basal 33,8 kg/m2, peso médio basal de 94,5 kg), em comparação com uma alteração média de peso de 0,0 quilograma para pacientes que receberam placebo (IMC médio basal 33,2 kg/m2, peso médio basal de 92,9 kg); nenhum participante da pesquisa em tratamento ativo deslocou-se para a uma categoria de IMC de abaixo do peso (menos que 18,5 kg/m2). Os dados de peso de estudos controlados de longo prazo (maior que 12 semanas) com dimesilato de lisdexanfetamina não estão disponíveis

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE
A resposta individual do paciente às anfetaminas varia amplamente. Sintomas de intoxicação podem ocorrer de forma idiossincrásica em doses baixas.

Sintomas
As manifestações de superdose aguda das anfetaminas incluem inquietação, tremor, hiperreflexia, respiração acelerada, confusão, agressividade, alucinações, estado de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise. Fadiga e depressão geralmente seguem-se à estimulação do sistema nervoso central. Efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Pode ocorrer cardiomiopatia de Takotsubo. Os sintomas gastrointestinais incluem náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais. Em geral, a intoxicação fatal é precedida por convulsões e coma.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) foi relatada em associação com superdose de anfetamina. Os sintomas que indicam PRES incluem: dor de cabeça, estado mental alterado, convulsões e distúrbios visuais. O diagnóstico deve ser confirmado por procedimento radiológico (por exemplo, ressonância magnética). Os sintomas de PRES são, geralmente, reversíveis, mas podem evoluir para acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorragia cerebral.

Tratamento

Consultar um Centro de Intoxicação para orientação atualizada e aconselhamento. A conduta na intoxicação aguda por anfetamina é basicamente sintomática e inclui lavagem gástrica, administração de carvão ativado, administração de um catártico e sedação. A experiência com hemodiálise ou diálise peritoneal é insuficiente para permitir qualquer recomendação nesse sentido. A acidificação da urina aumenta a excreção da anfetamina, mas acredita-se que aumente o risco de insuficiência renal aguda se mioglobinúria estiver presente. Se a hipertensão aguda grave complicar a superdose de anfetamina, sugere-se a administração intravenosa de fentolamina. Entretanto, uma queda gradual da pressão arterial geralmente ocorrerá quando for atingida sedação suficiente. A clorpromazina antagoniza os efeitos de estimulação central das anfetaminas e pode ser usada para tratar a intoxicação por anfetamina.

O tempo de ação prolongado deste medicamento deve ser considerado ao se tratar pacientes com superdose.

A lisdexanfetamina e a d-anfetamina não são dialisáveis.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO
ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Registro 1.3517.0094

Registrado e produzido por:
Althaia S.A Indústria Farmacêutica
Av Tégula, 888 – Galpão 01, 15, 16, 17, 19, 20, 21
Cond Empresarial Atibaia
Ponte Alta - Atibaia - SP
CEP 12952-820
CNPJ 48.344.725/0007-19

olá
CONVERSE COM NOSSOS ESPECIALISTAS
0800 772 7172
ola@althaia.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/03/2026.

Embalagem Reciclável

Bula Profissional de Saúde

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
XX/XX/2026	NA	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	Todas acima descritas