

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elvanse 30 mg cápsulas.

Elvanse 50 mg cápsulas.

Elvanse 70 mg cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cápsulas de 30 mg: cada cápsula contém 30 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, equivalente a 8,9 mg de dexanfetamina.

Cápsulas de 50 mg: cada cápsula contém 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, equivalente a 14,8 mg de dexanfetamina.

Cápsulas de 70 mg: cada cápsula contém 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, equivalente a 20,8 mg de dexanfetamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Elvanse 30 mg cápsula: corpo branco opaco e cabeça cor-de-rosa opaca, com 'S489' e '30 mg' impresso a tinta preta.

Elvanse 50 mg cápsula: corpo branco opaco e cabeça azul opaca, com 'S489' e '50 mg' impresso a tinta preta.

Elvanse 70 mg cápsula: corpo azul opaco e cabeça cor-de-rosa opaca, com 'S489' e '70 mg' impresso a tinta preta.

Cada cápsula mede aproximadamente 16 mm de comprimento e 6 mm de largura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Elvanse é indicado como parte de um programa de tratamento abrangente para a perturbação de hiperatividade e/ou défice de atenção (PHDA) em crianças com 6 anos de idade ou mais, quando a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato é considerada clinicamente inadequada.

O tratamento deve ser feito sob a supervisão de um especialista em perturbações do comportamento na infância e/ou adolescência. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios do DSM ou com as diretrizes da ICD e deve basear-se numa anamnese e avaliação completas do doente. O diagnóstico não pode ser efetuado unicamente com base na presença de um ou mais sintomas.

A etiologia específica desta síndrome é desconhecida e não existe um exame de diagnóstico único. O diagnóstico adequado exige a utilização de recursos médicos e de recursos psicológicos, educacionais e sociais especializados. Um programa de tratamento abrangente inclui habitualmente medidas psicológicas, educacionais e sociais, assim como farmacoterapia, e tem como objetivo estabilizar crianças com uma síndrome comportamental caracterizada por sintomas que podem incluir antecedentes crónicos de défice de atenção, distractibilidade, labilidade emocional, impulsividade, hiperatividade moderada a grave, sinais neurológicos minor e alterações no EEG. A aprendizagem pode estar ou não comprometida.

Elvanse não é indicado em todas as crianças com PHDA e a decisão de utilizar o fármaco deve basear-se numa avaliação muito exaustiva da gravidade e cronicidade dos sintomas da criança em relação à sua idade e ao potencial para abuso, utilização incorreta ou para fins recreativos.

É essencial haver um enquadramento educacional apropriado, sendo geralmente necessária intervenção psicossocial. A utilização de Elvanse deverá ser sempre feita deste modo, de acordo com a indicação autorizada.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um especialista com a formação adequada em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

Avaliação pré-tratamento

Antes da prescrição, é necessário efetuar uma avaliação inicial do estado cardiovascular do doente, incluindo a tensão arterial e a frequência cardíaca. A anamnese completa deverá documentar as medicações concomitantes, perturbações ou sintomas médicos e do foro psiquiátrico comórbidos passados e presentes, antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/morte inexplicada e um registo exato da altura e do peso antes do tratamento num gráfico de crescimento (ver secção 4.3 e secção 4.4).

Assim como com outros estimulantes, deve ter-se em consideração o potencial para o abuso, utilização incorreta ou para fins recreativos de Elvanse antes da prescrição (ver secção 4.4).

Monitorização contínua

O estado de crescimento, psiquiátrico e cardiovascular devem ser continuamente monitorizados (ver também secção 4.4).

A tensão arterial e a pulsação devem ser registadas numa tabela de percentil em cada ajuste posológico e em intervalos de, pelo menos, 6 meses.

A altura, o peso e o apetite devem ser registados em intervalos de, pelo menos, 6 meses, com manutenção de um gráfico de crescimento.

O aparecimento de novo ou o agravamento de situações preexistentes de perturbações do foro psiquiátrico deve ser monitorizado em cada ajuste posológico e depois em intervalos de, pelo menos, 6 meses e em cada consulta.

Os doentes devem ser monitorizados para verificar se existe o risco de uso para fins recreativos, utilização incorreta e abuso de Elvanse.

Posologia

A posologia deve ser individualizada de acordo com as necessidades terapêuticas e resposta do doente. É necessário efetuar-se uma titulação cuidadosa da dose no início do tratamento com Elvanse.

A dose inicial é de 30 mg tomada uma vez por dia, de manhã.

A dose pode ser aumentada em incrementos de 20 mg, em intervalos de aproximadamente uma semana. Elvanse deve ser administrado por via oral na dose eficaz mais baixa.

A dose máxima recomendada é de 70 mg/dia; não foram estudadas doses mais elevadas.

O tratamento deve ser cessado se os sintomas não melhorarem após um ajuste posológico apropriado ao longo de um período de 1 mês. Se ocorrer agravamento paradoxal dos sintomas ou outros acontecimentos adversos intoleráveis, a dosagem deve ser reduzida ou descontinuada.

Modo de administração

Elvanse pode ser tomado com ou sem alimentos.

Elvanse pode ser engolido inteiro ou a cápsula pode ser aberta e todo o seu conteúdo misturado com um alimento mole como o iogurte ou num copo de água ou de sumo de laranja. Se o conteúdo incluir qualquer pó compactado, pode utilizar-se uma colher para desfazer o pó no alimento mole ou líquido. O conteúdo deve ser misturado até estar completamente disperso. O doente deve consumir toda a mistura de alimento mole ou líquido imediatamente; a mesma não deve ser conservada. O princípio ativo dissolve-se por completo uma vez disperso; contudo, pode ficar no copo ou no recipiente uma película contendo os componentes inativos assim que a mistura tiver sido consumida.

O doente não deve tomar menos de uma cápsula por dia e uma cápsula única não deve ser dividida.

No caso de omissão de uma dose, pode retomar-se a toma de Elvanse no dia seguinte. Deve evitar-se tomar a dose à tarde devido ao potencial para insónias.

Utilização a longo prazo

Pode ser necessário proceder-se ao tratamento farmacológico da PHDA durante períodos de tempo prolongados. O médico que decida utilizar Elvanse durante períodos de tempo prolongados (mais de 12 meses) deverá reavaliar a utilidade de Elvanse pelo menos anualmente e deverá considerar períodos experimentais sem medicação para avaliar o funcionamento do doente sem farmacoterapia, de preferência durante os períodos de férias escolares.

Adultos

Nos adolescentes cujos sintomas persistem na idade adulta e que demonstraram beneficiar claramente com o tratamento, pode ser apropriado continuar com o tratamento na idade adulta (ver secções 4.4 e 5.1).

Crianças com menos de 6 anos de idade

Elvanse não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. A segurança e eficácia neste grupo etário não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita nenhuma recomendação sobre uma posologia.

Doentes com compromisso renal

Dada a redução da depuração em doentes com insuficiência renal grave (TFG de 15 a < 30 ml/min/1,73 m² ou ClCr < 30 ml/min), a dose máxima não deve exceder os 50 mg/dia. Deve considerar-se uma redução posológica adicional em doentes a fazerem diálise. A lisdexanfetamina e a dexanfetamina não são dialisáveis.

Doentes com compromisso hepático

Não foram efetuados estudos em doentes com compromisso hepático.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às aminas simpaticomiméticas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante de inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) ou no período de 14 dias após o tratamento com um IMAO (pode resultar em crise hipertensiva; ver secção 4.5).

Hipertiroidismo ou tireotoxicose.

Estados agitados.

Doença cardiovascular sintomática.

Arteriosclerose avançada.

Hipertensão moderada a grave.

Glaucoma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Abuso e dependência

Os estimulantes, incluindo dimesilato de lisdexanfetamina, têm potencial para o abuso, utilização incorreta, dependência ou utilização para fins recreativos e não terapêuticos que os médicos devem ter em consideração ao prescreverem este medicamento. Os estimulantes devem ser prescritos com precaução em doentes com antecedentes de abuso de substâncias ou toxicodependência.

Ocorreram tolerância, dependência psicológica extrema e incapacidade social grave associadas ao abuso de estimulantes. Existem notificações de doentes que aumentaram a posologia da anfetamina para níveis muitas vezes superiores aos recomendados; a cessação abrupta após a administração prolongada de doses elevadas resulta em fadiga extrema e depressão mental. Também se observam alterações no EEG durante o sono. As manifestações de intoxicação crónica com anfetaminas podem incluir dermatoses graves, insónia acentuada, irritabilidade, hiperatividade e alterações de personalidade. A manifestação mais grave de intoxicação crónica é a psicose, frequentemente clinicamente indistinguível da esquizofrenia.

Acontecimentos adversos cardiovasculares

Morte súbita em doentes com anomalias cardíacas estruturais pré-existentes ou com outros problemas cardíacos graves

Crianças e adolescentes: foi notificada morte súbita em crianças e adolescentes a tomarem estimulantes do SNC, incluindo aqueles com anomalias cardíacas estruturais ou com outros problemas cardíacos graves. Apesar de alguns problemas cardíacos graves acarretarem por si só um aumento do risco de morte súbita, os medicamentos estimulantes não devem, em geral, ser utilizados em crianças ou adolescentes com anomalias cardíacas estruturais graves conhecidas, cardiomiopatia, anomalias graves do ritmo cardíaco ou com outros problemas cardíacos graves que possam aumentar a sua vulnerabilidade aos efeitos simpaticomiméticos de um fármaco estimulante.

Adultos: foram notificadas morte súbita, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio em adultos a tomarem fármacos estimulantes em doses habituais para a PHDA. Embora o papel destes estimulantes nestes casos em adultos seja também desconhecido, os adultos apresentam uma maior probabilidade do que as crianças de terem anomalias cardíacas estruturais graves, cardiomiopatia, anomalias graves do ritmo cardíaco, doença arterial coronária ou outros problemas cardíacos graves. Em geral, os adultos com tais anomalias também não devem ser tratados com fármacos estimulantes.

Hipertensão e outras afeções cardiovasculares

Os medicamentos estimulantes causam um aumento modesto da tensão arterial média (cerca de 2-4 mmHg) e da frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm), e pode haver indivíduos com aumentos maiores. Apesar de não se esperar que as alterações médias tenham, por si só, consequências a curto prazo, todos os doentes devem ser monitorizados para ver se existem alterações maiores da frequência cardíaca e da tensão arterial. É indicada precaução ao tratarem-se doentes cujas afeções médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos da tensão arterial ou da frequência cardíaca, p. ex., aqueles com hipertensão pré-existente, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

Lisdexanfetamina demonstrou prolongar o intervalo QTc em alguns doentes. Deve ser usado com cuidado em doentes com prolongamento do intervalo QTc, em doentes tratados com medicamentos que afetam o intervalo QTc ou em doentes com doença cardíaca preexistente relevante ou distúrbios eletrolíticos.

A utilização de dimesilato de lisdexanfetamina é contraindicada em doentes com doença cardiovascular sintomática e também nos doentes com hipertensão moderada a grave (ver secção 4.3).

Cardiomiopatia

Foi notificada cardiomiopatia com a utilização crónica de anfetaminas. Também foi notificada com dimesilato de lisdexanfetamina.

Avaliação do estado cardiovascular em doentes tratados com medicamentos estimulantes

Deve proceder-se a uma anamnese cuidadosa (incluindo uma avaliação dos antecedentes familiares de morte súbita ou de arritmia ventricular) e a um exame físico de todos os doentes que estejam a ser considerados para tratamento com

medicamentos estimulantes para avaliar a presença de doença cardíaca, e os mesmos devem receber uma avaliação cardíaca adicional se os achados sugerirem tal doença (p. ex., eletrocardiograma ou ecocardiograma). Os doentes que desenvolvam sintomas tais como dor no peito associada a esforço, síncope inexplicada ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com estimulantes, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca imediata.

Acontecimentos adversos do foro psiquiátrico

Psicose pré-existente

A administração de estimulantes pode exacerbar os sintomas de perturbação do comportamento e de perturbação do raciocínio em doentes com perturbações psicóticas pré-existentes.

Doença bipolar

Deve ter-se um cuidado particular na utilização de estimulantes para tratar doentes com PHDA com doença bipolar comórbida dada a preocupação de uma possível indução de episódios mistos/maníacos nos referidos doentes. Antes de se iniciar o tratamento com um estimulante, os doentes com sintomas depressivos comórbidos devem ser adequadamente rastreados para determinar se apresentam risco de doença bipolar; este rastreio deverá incluir uma anamnese psiquiátrica detalhada, incluindo antecedentes familiares de suicídio, doença bipolar e depressão.

Emergência de novos sintomas psicóticos ou maníacos

Os sintomas psicóticos ou maníacos emergentes com o tratamento, p. ex., alucinações, delírios ou mania em crianças e adolescentes sem antecedentes de doença psicótica ou mania podem ser causados por estimulantes nas doses habituais. Se os referidos sintomas ocorrerem, deve ter-se em consideração um possível papel causal do estimulante e pode ser apropriado descontinuar-se o tratamento.

Agressão

Observa-se frequentemente um comportamento agressivo ou hostilidade em crianças e adolescentes com PHDA, e estes foram notificados em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização de alguns medicamentos indicados para o tratamento da PHDA, incluindo dimesilato de lisdexanfetamina. Os estimulantes podem causar comportamento agressivo ou hostilidade. Os doentes que iniciam tratamento para a PHDA devem ser monitorizados para ver se há aparecimento ou agravamento do comportamento agressivo ou de hostilidade.

Tiques

Foi notificado que os estimulantes exacerbam os tiques motores e fónicos e a síndrome de Tourette. Por conseguinte, a avaliação clínica de tiques e de síndrome de Tourette em crianças e nas suas famílias deverá preceder a utilização de medicamentos estimulantes.

Supressão do crescimento a longo prazo (altura e peso)

Os estimulantes foram associados a um atraso no ganho de peso e a uma redução da altura atingida. O crescimento deve ser monitorizado durante o tratamento com estimulantes e os doentes que não estejam a crescer ou a aumentar de peso, conforme esperado, poderão ter de interromper o seu tratamento. A altura, o peso e o apetite devem ser registados em intervalos de, pelo menos, 6 meses.

Num estudo controlado em doentes com 6 a 17 anos de idade as alterações médias (DP) do peso corporal após sete semanas foram de -2,35 (2,084) kg para dimesilato de lisdexanfetamina, +0,87 (1,102) kg para o placebo, e -1,36 (1,552) kg para o cloridrato de metilfenidato.

Convulsões

Existe alguma evidência clínica de que os estimulantes podem baixar o limiar convulsivo em doentes com antecedentes de convulsões, em doentes com anomalias anteriores do EEG na ausência de convulsões e, muito raramente, em doentes sem antecedentes de convulsões e sem evidência anterior de convulsões no EEG. Na presença de aparecimento ou de agravamento de convulsões, o medicamento deve ser descontinuado.

Distúrbios visuais

Foram notificadas dificuldades da acomodação e visão desfocada com o tratamento com estimulantes.

Prescrição e dispensa

Deve prescrever-se ou dispensar-se a menor quantidade viável de dimesilato de lisdexanfetamina de modo a minimizar o risco de uma possível sobredosagem pelo doente.

Utilização com outros fármacos simpaticomiméticos

Dimesilato de lisdexanfetamina deve ser utilizado com precaução em doentes que utilizam outros fármacos simpaticomiméticos (ver secção 4.5).

Utilização em adultos

Se a retirada do tratamento não tiver sido bem sucedida quando um adolescente tiver atingido os 18 anos de idade, pode ser necessário continuar o tratamento na idade adulta. A necessidade de tratamento adicional destes adultos deve ser revista regularmente e efetuada anualmente.

Excipiente com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibição de enzimas in vitro

Experiências in vitro com microssomas humanos indicam haver uma inibição menor do CYP2D6 pela anfetamina e uma inibição menor do CYP1A2, 2D6 e 3A4 por um ou mais metabolitos. Apesar do significado clínico desta interação ser provavelmente

mínimo, este facto deve ser tido em consideração ao administrarem-se medicamentos metabolizados por estas vias.

Agentes cujos níveis no sangue poderão ser afetados por dimesilato de lisdexanfetamina

Guanfacina de libertação prolongada: num estudo de interação medicamentosa, a administração de uma guanfacina de libertação prolongada em associação com dimesilato de lisdexanfetamina induziu um aumento de 19% nas concentrações plasmáticas máximas da guanfacina, enquanto que a exposição (área sob a curva; AUC) aumentou 7%. Não se prevê que estas pequenas alterações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não se observou qualquer efeito sobre a exposição da dexanfetamina após a coadministração de guanfacina de libertação prolongada e dimesilato de lisdexanfetamina.

Venlafaxina de libertação prolongada: num estudo de interação medicamentosa, a administração de 225 mg de venlafaxina de libertação prolongada, um substrato do CYP2D6, em associação com 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina induziu uma diminuição de 9% na C_{max} e uma diminuição de 17% na AUC para o principal metabolito ativo, O-desmetilvenlafaxina, e um aumento de 10% na C_{max} e um aumento de 13% na AUC para a venlafaxina. A dexanfetamina pode ser um inibidor fraco do CYP2D6. A lisdexanfetamina não tem qualquer efeito na AUC e na C_{max} do composto da venlafaxina e da O-desmetilvenlafaxina. Não é de se esperar que estas pequenas alterações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não se observou qualquer efeito na exposição da dexanfetamina após a coadministração de venlafaxina de libertação prolongada e dimesilato de lisdexanfetamina.

Agentes e afeções que alteram o pH urinário e que afetam a excreção urinária e a semivida da anfetamina

O ácido ascórbico e outros agentes e afeções (diuréticos tiazida, dietas alimentares ricas em proteínas animais, diabetes, acidose respiratória) que acidificam a urina aumentam a excreção urinária e diminuem a semivida das anfetaminas. O bicarbonato de sódio e outros agentes e afeções (dietas alimentares ricas em frutos e vegetais, infeções do trato urinário e vómitos) que alcalinizam a urina diminuem a excreção urinária e prolongam a semivida das anfetaminas.

Inibidores da monoamino-oxidase

A anfetamina não deve ser administrada durante ou no período de 14 dias após a administração de inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs), pois pode aumentar a libertação de norepinefrina e de outras monoaminas. Isto pode causar dores de cabeça intensas e outros sinais de crise hipertensiva. Podem ocorrer uma variedade de efeitos neurológicos tóxicos e hiperpirexia maligna, por vezes com desfechos fatais (ver secção 4.3).

Medicamentos serotoninérgicos

Ocorreu raramente síndrome serotoninérgica em associação com a utilização de anfetaminas, tais como dimesilato de lisdexanfetamina, quando administradas juntamente com medicamentos serotoninérgicos, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e da

noradrenalina (IRSN). Foi igualmente notificada em associação com a sobredosagem de anfetaminas, incluindo dimesilato de lisdexanfetamina (ver secção 4.9).

Agentes cujos efeitos podem ser reduzidos pelas anfetaminas

Anti-hipertensores: as anfetaminas podem diminuir a eficácia da guanetidina ou de outros medicamentos anti-hipertensores.

Agentes cujos efeitos podem ser potenciados pelas anfetaminas

As anfetaminas potenciam o efeito analgésico dos analgésicos narcóticos.

Agentes que podem reduzir os efeitos das anfetaminas

Clorpromazina: a clorpromazina bloqueia a dopamina e os recetores da norepinefrina, inibindo assim os efeitos estimulantes centrais das anfetaminas.

Haloperidol: o haloperidol bloqueia os recetores da dopamina, inibindo assim os efeitos estimulantes centrais das anfetaminas.

Carbonato de lítio: os efeitos anoréticos e estimulantes das anfetaminas podem ser inibidos pelo carbonato de lítio.

Utilização com álcool

Existem dados limitados sobre a possível interação com álcool.

Interações farmacológicas/análises laboratoriais

As anfetaminas podem causar uma elevação significativa dos níveis plasmáticos de corticosteroides. Este aumento é maior ao fim do dia. As anfetaminas podem interferir com as determinações urinárias de esteroides.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A dexanfetamina, o metabolito ativo de lisdexanfetamina, atravessa a placenta. Os dados de um estudo de coorte com um total de aproximadamente 5 570 gravidezes expostas à anfetamina, no primeiro trimestre, não sugerem um risco aumentado de malformação congénita. Os dados de outro estudo de coorte em aproximadamente 3 100 gestações expostas a anfetaminas, durante as primeiras 20 semanas de gravidez, sugerem um risco aumentado de pré-eclâmpsia e parto prematuro. Recém-nascidos expostos a anfetaminas durante a gravidez podem apresentar sintomas de abstinência.

Em estudos de reprodução animal, o dimesilato de lisdexanfetamina não teve qualquer efeito no desenvolvimento embriofetal ou na sobrevivência quando administrado por via oral a ratos e coelhos em gestação (ver secção 5.3). A administração de dimesilato de lisdexanfetamina a ratos juvenis foi associada a reduções nas medidas de crescimento com exposições clinicamente relevantes.

O médico deve falar sobre o tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina com as doentes do sexo feminino que acabaram de menstruar. Dimesilato de lisdexanfetamina

só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

As anfetaminas são excretadas no leite humano. Dimesilato de lisdexanfetamina não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os efeitos do dimesilato de lisdexanfetamina na fertilidade e no desenvolvimento embrionário inicial não foram investigados em estudos reprodutivos em animais. As anfetaminas não demonstraram ter efeitos nefastos sobre a fertilidade num estudo com ratos (ver secção 5.3). O efeito do dimesilato de lisdexanfetamina na fertilidade humana não foi investigado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dimesilato de lisdexanfetamina pode causar tonturas, sonolência e distúrbios visuais, incluindo dificuldades com a acomodação e visão desfocada. Estes podem ter uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados sobre estes possíveis efeitos e advertidos a evitar atividades potencialmente perigosas, tais como conduzir e utilizar máquinas, caso sejam afetados.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com o tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina refletem principalmente efeitos secundários frequentemente associados à utilização de estimulantes. As reações adversas muito frequentes incluem diminuição do apetite, insónias, boca seca, cefaleias, dor na parte superior do abdómen e diminuição de peso.

Resumo tabelado de reações adversas

A tabela seguinte apresenta todas as reações adversas com base em ensaios clínicos e em notificações espontâneas.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada daqui em diante:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Um asterisco (*) indica que é fornecida informação adicional sobre a respetiva reação adversa por baixo da tabela.

Classe de sistemas/órgãos	Reação adversa	Crianças (6 a 12 anos de idade)	Adolescentes (13 a 17 anos de idade)	Adultos
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
	Hipersensibilidade	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	*Insónias	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Agitação	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Ansiedade	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
	Logorreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Líbido diminuída	Não aplicável	Não notificado	Frequentes
	Depressão	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
	Tiques	Frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Labilidade afetiva	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Disforia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Euforia	Frequência desconhecida	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Hiperatividade psicomotora	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Bruxismo	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Dermatilomania	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Episódios psicóticos	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
	Mania	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Alucinações	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
	Agressão	Frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Agitação	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
	Tremores	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
	Sonolência	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
	Convulsões	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
		Discinesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções oculares	Visão desfocada	Pouco frequentes	Frequência desconhecida	Pouco frequentes
	Midríase	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Cardiopatias	Taquicardia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Palpitações	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
	prolongamento QTc	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida

Classe de sistemas/órgãos	Reação adversa	Crianças (6 a 12 anos de idade)	Adolescentes (13 a 17 anos de idade)	Adultos
	Cardiomiopatia	Frequência desconhecida	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Vasculopatias	Fenómeno de Raynaud	Pouco frequentes	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
	Diarreia	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Obstipação	Frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Dor na parte superior do abdómen	Muito frequentes	Frequentes	Frequentes
	Náuseas	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Vómitos	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções hepatobiliares	*Hepatite eosinofílica	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Urticária	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	*Angioedema	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
	*Síndrome de Stevens-Johnson	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida	Frequência desconhecida
Doenças dos órgãos reprodutores e da mama	Disfunção erétil	Não aplicável	Pouco frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Irritabilidade	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Frequentes
	Nervosismo	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
	Pirexia	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da tensão arterial	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	*Diminuição de peso	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Insónias

Inclui insónias, insónia inicial, insónia intermédia e insónia terminal.

Diminuição de peso

Num ensaio controlado de 4 semanas com dimesilato de lisdexanfetamina, em crianças com 6 a 12 anos de idade, a perda de peso média desde o início do estudo até ao parâmetro de avaliação foi de 0,4; 0,9 e 1,1 kg em doentes alocados para receberem 30 mg, 50 mg e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, respetivamente, em comparação com um ganho de peso de 0,5 kg nos doentes a receberem placebo. Doses mais elevadas foram associadas a uma maior perda de peso com 4 semanas de tratamento. Um seguimento cuidadoso do peso em crianças com 6 a 12 anos de idade que receberam dimesilato de lisdexanfetamina durante 12 meses sugere que o tratamento contínuo (i.e., tratamento durante 7 dias por semana durante todo o ano) atrasa a taxa de crescimento medida pelo peso corporal, conforme demonstrado por uma alteração média normalizada em função da idade e do género de -13,4 em percentil, ao longo de 1 ano, em comparação com o valor no início do estudo. Os percentis médios no início do estudo (n=271) e aos 12 meses (n=146) foram de 60,9 e 47,2, respetivamente.

Num ensaio controlado de 4 semanas com dimesilato de lisdexanfetamina em adolescentes com 13 a 17 anos de idade, a perda de peso média desde o início do estudo até ao parâmetro de avaliação foi de 1,2; 1,9 e 2,3 kg nos doentes alocados para receberem 30 mg, 50 mg e 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, respetivamente, em comparação com um ganho de peso de 0,9 kg nos doentes a receberem placebo. Um seguimento cuidadoso do peso em adolescentes com 13 a 17 anos de idade que receberam dimesilato de lisdexanfetamina durante 12 meses sugere que o tratamento contínuo (i.e., tratamento durante 7 dias por semana durante todo o ano) atrasa a taxa de crescimento medida pelo peso corporal, conforme demonstrado por uma alteração média normalizada em função da idade e do género de -6,5 em percentil, ao longo de 1 ano, em comparação com o valor no início do estudo. Os percentis médios no início do estudo (n=265) e aos 12 meses (n=156) foram de 66,0 e 61,5, respetivamente.

Em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos) que receberam dimesilato de lisdexanfetamina ao longo de dois anos, a monitorização cuidadosa do peso sugeriu que uma medicação consistente (i.e., tratamento durante 7 dias por semana ao longo dos dois anos) resultou num atraso do crescimento medido pelo peso corporal. Em crianças e adolescentes, os percentis médios do peso e desvios padrão (DP) no início do estudo (n=314) e aos 24 meses (Semana 104, n=189) foram de 65,4 (DP 27,11) e 48,2 (DP 29,94), respetivamente. A alteração média normalizada em função da idade e do género em relação ao início do estudo no percentil ao longo de dois anos foi de -16,9 (DP 17,33).

Num ensaio clínico controlado de dimesilato de lisdexanfetamina em crianças de 4 a 5 anos que receberam 5 - 30 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, não houve alterações clinicamente significativas no peso inicial, após 6 semanas de seguimento. O seguimento cuidadoso do peso em crianças de 4 a 5 anos que receberam dimesilato de lisdexanfetamina durante 12 meses, num estudo de extensão aberto, sugere que o tratamento contínuo (ou seja, tratamento 7 dias por semana durante todo o ano) diminui a taxa de crescimento, medida pelo peso corporal, como demonstrado por uma mudança média normalizada por idade e sexo, desde a linha de base em percentil de -17,92 (DP=13,767) ao longo de 1 ano. Os percentis médios na linha de base (n=113) e 12 meses (n=69) foram 66,51 (DP=25,173) e 47,45 (DP=26,144), respetivamente.

Hepatite eosinofílica

Não foram notificados casos nos estudos clínicos.

Angioedema

Não foram notificados casos nos estudos clínicos.

Síndrome de Stevens-Johnson

Não foram notificados casos nos estudos clínicos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através para

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Email: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Deve ter-se em consideração a libertação prolongada da dexanfetamina após a administração de dimesilato de lisdexanfetamina ao tratarem-se doentes com uma sobredosagem.

As manifestações de uma sobredosagem aguda com anfetaminas incluem agitação, tremores, hiperreflexia, respiração rápida, confusão, agressividade, alucinações, estados de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise. A fadiga e a depressão ocorrem geralmente após a estimulação do sistema nervoso central. Os efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia e câibras abdominais. O envenenamento fatal é geralmente precedido por convulsões e coma.

O controlo da intoxicação aguda com anfetaminas é largamente sintomático e inclui lavagem gástrica, administração de carvão ativado, administração de um agente catártico e sedação. A acidificação da urina aumenta a excreção da anfetamina mas pensa-se que aumenta o risco de insuficiência renal aguda se houver mioglobinúria. Foi sugerida a administração de fentolamina intravenosa se a presença de hipertensão aguda grave complicar a sobredosagem com anfetaminas. Contudo, geralmente ocorrerá uma queda gradual da tensão arterial quando tiver sido atingida uma sedação suficiente.

A lisdexanfetamina e a dexanfetamina não são dialisáveis.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.8. - Sistema nervoso central. Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central., código ATC: N06 BA12.

Mecanismo de ação

Dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco farmacologicamente inativo. Após a administração oral, a lisdexanfetamina é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal e é primariamente hidrolizada por eritrócitos em dexanfetamina, a qual é responsável pela atividade do fármaco.

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas não catecolaminas com atividade estimulante do SNC. O modo de ação terapêutica das anfetaminas na PHDA não está totalmente estabelecido, contudo, pensa-se ser devido à sua capacidade para bloquear a recaptação da norepinefrina e dopamina no neurónio pré-sináptico e aumentar a libertação destas monoaminas para o espaço extraneuronal. O pró-fármaco, lisdexanfetamina, não se liga aos locais responsáveis pela recaptação de norepinefrina e dopamina in vitro.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento da PHDA foram demonstrados em três ensaios controlados em crianças com 6 a 12 anos de idade, em três estudos controlados em adolescentes com 13 a 17 anos de idade, em três estudos controlados em crianças e adolescentes (6 a 17 anos de idade) e em quatro ensaios controlados em adultos que cumpriam os critérios do DSM-IV-TR para a PHDA.

Em estudos clínicos conduzidos em crianças e adultos, os efeitos de dimesilato de lisdexanfetamina continuavam presentes 13 horas após a administração da dose em crianças e 14 horas depois em adultos, quando o medicamento foi tomado uma vez por dia, de manhã.

População pediátrica

Foram avaliados 336 doentes com 6-17 anos de idade no estudo europeu de referência de fase 3 SPD489-325. Neste estudo aleatorizado, em dupla ocultação, otimizado em termos de dose, controlado com placebo e ativo, com sete semanas de duração, dimesilato de lisdexanfetamina demonstrou uma eficácia significativamente superior ao placebo.

A escala de classificação da PHDA é uma medida dos sintomas principais da PHDA. A redução média da pontuação total da PHDA-RS-IV, ajustada em função do placebo, desde o início do estudo, em doentes tratados com dimesilato de lisdexanfetamina foi de 18,6 ($p < 0,001$). Em cada visita durante o tratamento e no parâmetro de avaliação as percentagens de indivíduos que cumpriam os critérios de resposta pré-definidos (uma redução $\geq 30\%$ desde o início do estudo na pontuação total da PHDA-RS-IV e um valor da CGI-I de 1 ou 2) foram significativamente superiores ($p < 0,001$) para dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com o placebo. O parâmetro de avaliação deste estudo está definido na tabela 1. Os resultados foram também significativamente superiores para dimesilato de lisdexanfetamina em comparação

com o placebo quando se avaliaram os componentes individuais dos critérios de resposta. Para além disso, as pontuações médias para os sintomas da PHDA após a descontinuação do tratamento não excederam as pontuações do início do estudo antes do tratamento, indicando não haver síndrome de abstinência.

Para além de uma redução dos sintomas, os estudos clínicos demonstraram que dimesilato de lisdexanfetamina melhora significativamente os resultados funcionais. Especificamente, no estudo SPD489-325, 75,0% dos indivíduos a fazerem dimesilato de lisdexanfetamina demonstraram uma Melhoria (definida como "melhoria muito grande" ou "melhoria grande") na escala de classificação de Melhoria da Impressão Clínica Global (Clinical Global Impression-Improvement - CGI-I) em comparação com 14,2% com o placebo ($p < 0,001$).

Dimesilato de lisdexanfetamina demonstrou uma melhoria significativa nos resultados do desempenho académico da criança, conforme medido pelo instrumento de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (Health Related Quality of life) - o Formulário de Relato Parental do Perfil de Saúde e de Doença da Criança - Edição para Crianças (Child Health and Illness Profile-Child Edition - CHIP-CE:PRF) no Domínio do Desempenho. Dimesilato de lisdexanfetamina demonstrou uma melhoria significativa desde o início do estudo em comparação com o placebo (dimesilato de lisdexanfetamina: 9,4 versus Placebo -1,1) com uma diferença média entre os dois grupos de tratamento de 10,5 ($p < 0,001$).

Tabela 1: Resultados dos desfechos para o estudo SPD489-325 no parâmetro de avaliação¹ (conjunto de análise completa)

	Dimesilato de lisdexanfetamina	Placebo	Cloridrato de metilfenidato
Alteração na pontuação total da PHDA-RS IV			
Média dos mínimos quadrados	-24,3	-5,7	-18,7
Dimensão do efeito (versus placebo)	1,804	N/A	1,263
Valor de p (versus placebo)	<0,001	N/A	<0,001
Respondedores da PHDA-RS-IV			
Doentes que apresentaram uma resposta ²	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)
Diferença na resposta em relação ao placebo	61,0	N/A	45,6
Valor de p (versus placebo)	<0,001	N/A	<0,001
Respondedores da CGI-I			
Doentes que apresentaram uma melhoria ³	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9 % (63/107)
Diferença na melhoria em relação ao placebo	60,8	N/A	44,7
Valor de p (versus placebo)	<0,001	N/A	<0,001
Alteração do PRF CHIP-CE: domínio do desempenho			
Média dos mínimos quadrados	9,4	-1,1	6,4

Dimensão do efeito (versus placebo)	1,280	N/A	0,912
Valor de p (versus placebo)	<0,001	N/A	<0,001

1 Parâmetro de avaliação = última visita durante o tratamento, pós-início do estudo, referente ao período de otimização da dose ou de manutenção da dose (Visitas 1-7) com um valor válido

2 A resposta é definida como uma redução da percentagem da pontuação total da PHDA-RS-IV $\geq 30\%$ em relação ao início do estudo

3 Melhoria ("melhoria muito grande" ou "melhoria grande")

Foram demonstrados resultados semelhantes da PHDA-RS e da CGI-I em dois estudos controlados com placebo, um em crianças (n=297) e o outro em adolescentes (n=314), ambos conduzidos nos Estados Unidos.

Conduziu-se um estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com ativo, de otimização da dose em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade (n=267) que cumpriam os critérios do DSM-IV para a PHDA. Neste estudo de nove semanas, os doentes foram aleatorizados (1:1) para fazerem uma dose diária matinal de dimesilato de lisdexanfetamina (30, 50 ou 70 mg/dia) ou de atomoxetina (administrada em doses apropriadas até 100 mg em função do peso do indivíduo). Durante um período de otimização da dose de 4 semanas, os doentes foram titulados até atingirem uma dose ótima com base em acontecimentos adversos emergentes com o tratamento e no critério clínico. Os doentes tratados com dimesilato de lisdexanfetamina apresentaram um período de tempo mais curto até à primeira resposta em comparação com os doentes tratados com atomoxetina (mediana 13,0 vs 21,0 dias, respetivamente; $p=0,003$), no qual a resposta foi definida como tendo uma pontuação CGI-I de 1 (melhoria muito grande) ou 2 (melhoria grande) em qualquer uma das visitas de tratamento em dupla ocultação. Em todas as visitas de tratamento em dupla ocultação, a proporção de respondedores no grupo de dimesilato de lisdexanfetamina foi consistentemente superior à proporção de respondedores no grupo da atomoxetina. A diferença variou entre 16-24 pontos percentuais. No parâmetro de avaliação do estudo, as alterações médias dos mínimos quadrados na pontuação total da PHDA-RS-IV para o dimesilato de lisdexanfetamina e para a atomoxetina foram de -26,1 e -19,7, respetivamente, em relação ao início do estudo, tendo havido uma diferença entre grupos de -6,4.

Foram efetuados dois estudos em dupla ocultação, de grupos paralelos, com controlo ativo (OROS-MPH [Concerta]) em adolescentes entre os 13 e os 17 anos de idade com PHDA. Ambos os estudos também incluíram um braço de referência com placebo. O estudo de otimização da dose (SPD489-405) com 8 semanas de duração tinha 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 nos AAET e na resposta clínica até uma dose ótima de 30, 50 ou 70 mg/dia (para os indivíduos do SPD489) ou de 18, 36, 54 ou 72 mg/dia (para os indivíduos do OROS-MPH), que foi mantida ao longo de um período de manutenção da dose de 3 semanas. As doses médias no parâmetro de avaliação foram de 57,9 mg e 55,8 mg para o SPD489 e o OROS-MPH, respetivamente. Neste estudo, não se constatou que o SPD489 ou o OROS-MPH fossem estatisticamente superiores em relação ao outro medicamento na Semana 8. O estudo de dose fixa (SPD489-406) de 6 semanas tinha um período de titulação forçada da dose de 4 semanas e um período de manutenção da dose de 2 semanas. Para as doses mais elevadas do SPD489 (70 mg) e do OROS-MPH (72 mg) constatou-se que o tratamento no SPD489 era superior ao OROS-MPH, conforme medido pela análise da eficácia primária

(alteração desde o início do estudo na Semana 6 na pontuação total da PHDA-RS-IV) e pela análise da eficácia secundária chave (alteração desde o início do estudo no último estudo na pontuação da CGI-I) (ver tabela 2).

Tabela 2: Alteração desde o início do estudo na pontuação total da PHDA-RS-IV e no parâmetro de avaliação da CGI-I (conjunto de análise completo)

SPD489-405	Primário da PHDA-RS-IV na semana 8		Placebo	SPD489	OROS-MPH	
	Pontuação total no início do estudo	N Média (EP)	89 38,2 (0,73)	179 36,6 (0,48)	184 37,8 (0,45)	
	Alteração desde o início do estudo na semana 8	N Média MQ (EP) [a]	67 -13,4 (1,19)	139 -25,6 (0,82)	152 -23,5 (0,80)	
	Diferença entre lisdexanfetamina vs OROS-MPH	Média MQ (EP) [a] (IC 95%) [a] Tamanho do efeito [b] Valor de p	NA	-2,1 (1,15) -4,3; 0,2 0,2 0,0717	NA	
	Diferença entre ativo vs placebo	Média MQ (EP) [a] (IC 95%) [a] Tamanho do efeito [b] Valor de p	NA	-12,2 (1,45) -15,1; -9,4 1,16 <0,0001	-10,1 (1,43) -13,0; -7,3 0,97 <0,0001	
	Parâmetro de avaliação secundário chave da CGI-I					
	Indivíduos analisados (n)			89	178	184
	Melhoria (%) [c]			31	148	149 (81,0)
	Sem melhoria (%) [d]			58 (34,8) (65,2)	30 (83,1) (16,9)	35 (19,0)
	Lisdexanfetamina vs OROS-MPH [e] Tratamento ativo vs placebo [e]			NA NA	0,6165 <0,0001	NA <0,0001
SPD489-406	Primário da PHDA-RS-IV na semana 6		Placebo	SPD489	OROS-MPH	
	Pontuação total no início do estudo	N Média (EP)	106 36,1 (0,58)	210 37,3 (0,44)	216 37,0 (0,44)	
	Alteração desde o início do estudo na semana 6	N Média MQ (EP) [a]	93 -17,0 (1,03)	175 -25,4 (0,74)	181 -22,1 (0,73)	
	Diferença entre lisdexanfetamina vs OROS-MPH	Média MQ (EP) [a] (IC 95%) [a] Tamanho do efeito [b] Valor de p	NA	-3,4 (1,04) -5,4; -1,3 0,33 0,0013	NA	

Diferença entre ativo vs placebo	Média MQ (EP) [a] (IC 95%) [a] Tamanho do efeito [b] Valor de p	NA	-8,5 (1,27) -11,0; -6,0 0,82 <0,0001	-5,1 (1,27) -7,6; -2,6 0,50 <0,0001
Parâmetro de avaliação secundário chave da CGI-I				
Indivíduos analisados (n)		106	210	216
Melhoria (%) [c]		53 (50,0)	171 (81,4)	154 (71,3)
Sem melhoria (%) [d]		53 (50,0)	39 (18,6)	62 (28,7)
Lisdexanfetamina vs OROS-MPH [e]		NA	0,0188	NA
Tratamento ativo vs placebo [e]		NA	<0,0001	0,0002

[a] De um modelo de efeitos mistos para medições repetidas (mixed effects model for repeated measures - MMRM) que inclui grupo de tratamento, visita nominal, interação do grupo de tratamento com a visita como fatores, pontuação total da PHDA-RS-IV no início do estudo como covariante, e um ajuste para a interação da pontuação total da PHDA-RS-IV no início do estudo com a visita. O modelo baseia-se num método de estimação REML e utiliza um tipo de covariância não estruturada.

[b] O tamanho do efeito é a diferença na média dos MQ dividida pelo desvio padrão estimado da matriz de covariância não estruturada.

[c] A categoria 'Melhoria' inclui respostas de 'Melhoria muito grande' e 'Melhoria grande'.

[d] A categoria 'Sem melhoria' inclui respostas de 'Melhoria mínima', 'Sem alteração', 'Piorou minimamente', 'Muito pior' e 'Muitíssimo pior'.

[e] De um teste CMH estratificado pela CGI-S no início do estudo.

Nota: N = número de indivíduos em cada grupo de tratamento, n = número de indivíduos analisados.

Um estudo de segurança em regime aberto com dois anos de duração realizado em crianças e adolescentes (entre os 6 e os 17 anos) com PHDA incluiu 314 doentes. Destes, 191 doentes concluíram o estudo.

Para além disso, demonstrou-se haver manutenção do efeito num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, de retirada aleatorizada, conduzido em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade (n=157) que correspondiam ao diagnóstico de PHDA (critérios do DSM-IV). Os doentes foram otimizados para dimesilato de lisdexanfetamina sem ocultação durante um período de tempo prolongado (pelo menos 26 semanas) antes da entrada no período de retirada aleatorizada de 6 semanas. Os doentes elegíveis foram aleatorizados para continuarem a receber a sua dose otimizada de dimesilato de lisdexanfetamina ou para passarem para o placebo. Os doentes foram observados para ver se tinha havido recaída (falência do tratamento) durante a fase de 6 semanas em dupla ocultação. A falência do tratamento foi definida como um aumento $\geq 50\%$ (agravamento) na pontuação total da PHDA-RS e um aumento ≥ 2 pontos na pontuação da CGI-S em comparação com as pontuações aquando da entrada na fase de retirada aleatorizada em dupla ocultação. A falência do tratamento foi significativamente inferior ($p < 0,001$) para os indivíduos a fazerem dimesilato de lisdexanfetamina (15,8%) em comparação com o placebo (67,5%). Para a maioria dos indivíduos (70,3%) considerados falências de

tratamento, independentemente do tratamento, os sintomas da PHDA agravaram na visita da semana 2 após a aleatorização ou antes da referida visita.

Um estudo de segurança e eficácia de dose fixa, foi realizado em crianças pré-escolares de 4 a 5 anos com TDAH. Os indivíduos foram aleatorizados numa proporção de 5:5:5:5:6 para dimesilato de lisdexanfetamina (doses de 5, 10, 20, 30 mg) ou placebo (ver também secção 5.2). A duração do período de avaliação duplo-cego foi de 6 semanas. Neste estudo, os TEAEs mais frequentemente notificados para indivíduos que receberam dimesilato de lisdexanfetamina foram diminuição do apetite (13,7% dos indivíduos), irritabilidade (9,6% dos indivíduos) e labilidade afetada e tosse (4,8% dos indivíduos cada). Num estudo aberto de 52 semanas, o TEAE mais comum foi a diminuição do apetite (15,9%) (ver secção 4.8).

População adulta

A eficácia de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento da PHDA foi estabelecida num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, em grupo paralelo, conduzido em 420 doentes adultos com 18 a 55 anos de idade que cumpriam os critérios do DSM-IV para a PHDA. Foram observadas melhorias significativas nos sintomas da PHDA, com base nas classificações do investigador na PHDA-RS com pontuações totais com indicações pelo adulto, com todas as doses de dimesilato de lisdexanfetamina em comparação com o placebo. O tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina reduziu significativamente o grau de distúrbio funcional conforme medido pela melhoria na escala de classificação da CGI-I em comparação com o placebo.

Para além disso, a manutenção do efeito foi demonstrada num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, com desenho de retirada aleatorizada, que incluiu adultos (n=123) que cumpriam os critérios do DSM-IV para a PHDA e que, aquando da entrada para o estudo, tinham sido tratados com dimesilato de lisdexanfetamina durante um mínimo de 6 meses. Uma proporção significativamente mais baixa de doentes tratados com dimesilato de lisdexanfetamina cumpriam os critérios de recaída (8,9%) em comparação com os doentes a receberem placebo (75,0%) na fase de retirada aleatorizada em dupla ocultação. A recaída foi definida como um aumento $\geq 50\%$ na pontuação total da PHDA-RS-IV, desde a aleatorização, e um aumento de ≥ 2 pontos na pontuação da CGI-S em relação à pontuação da CGI-S aquando da aleatorização.

Estudos sobre a tendência para o abuso

Num estudo sobre a tendência para o abuso no ser humano, quando se administraram doses orais equivalentes de 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina e de 40 mg de sulfato de dexanfetamina de libertação imediata a indivíduos com antecedentes de abuso de drogas, o dimesilato de lisdexanfetamina 100 mg produziu respostas subjetivas numa escala de "Efeitos associados ao gosto pela droga" (parâmetro de avaliação primário) que foram significativamente inferiores à dexanfetamina 40 mg de libertação imediata. Contudo, a administração oral de 150 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziu aumentos nas respostas subjetivas positivas nesta escala comparáveis às respostas subjetivas positivas produzidas por 40 mg de dexanfetamina oral de libertação imediata e por 200 mg de dietilpropiona.

A administração intravenosa de 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina a indivíduos com antecedentes de abuso de drogas produziu respostas subjetivas positivas em escalas que mediam o "Gosto pela droga", a "Euforia", os "Efeitos da anfetamina" e os

“Efeitos da benzedrina” que foram superiores ao placebo mas inferiores às que foram produzidas por uma dose equivalente (20 mg) de dexanfetamina intravenosa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o dimesilato de lisdexanfetamina é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal de adultos e crianças (6 a 12 anos de idade) saudáveis com PHDA. Pensa-se que este mecanismo é mediado pelo transportador PEPT1 de elevada capacidade.

Os alimentos não afetam a AUC e a C_{max} observadas para a dexanfetamina em adultos saudáveis após a administração de uma dose única oral de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, mas prolongam a T_{max} em aproximadamente 1 hora (desde 3,8 horas em jejum até 4,7 horas após uma refeição rica em gorduras). Após um jejum de 8 horas, as AUCs para a dexanfetamina foram equivalentes após a administração oral de dimesilato de lisdexanfetamina em solução e na forma de cápsulas intactas.

Distribuição

Em 18 crianças (6 a 12 anos de idade) com PHDA, a T_{max} da dexanfetamina foi de aproximadamente 3,5 horas após a administração de uma dose única oral de dimesilato de lisdexanfetamina de 30 mg, 50 mg ou 70 mg administrada após um jejum de 8 horas durante a noite. A T_{max} do dimesilato de lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear da dexanfetamina após a administração de uma dose única oral de dimesilato de lisdexanfetamina foi estabelecida no intervalo de doses de 30 mg a 70 mg em crianças com 6 a 12 anos de idade.

A AUC e a C_{max} normalizadas de dexanfetamina em função do peso/dose foram 22% e 12% inferiores, respetivamente, nas mulheres adultas do que nos homens no dia 7 após uma dose de 70 mg/dia de lisdexanfetamina durante 7 dias. Os valores da AUC e da C_{max} normalizadas em função do peso/dose foram os mesmos nas raparigas e nos rapazes após doses únicas de 30-70 mg.

Não há acumulação de dexanfetamina no estado de equilíbrio em adultos saudáveis e não há acumulação de dimesilato de lisdexanfetamina após a administração de uma dose diária durante 7 dias consecutivos.

Biotransformação

O dimesilato de lisdexanfetamina é convertido em dexanfetamina e em l-lisina, o que ocorre por metabolismo no sangue, principalmente devido à atividade hidrolítica dos eritrócitos. Os eritrócitos apresentam uma elevada capacidade para metabolizar a lisdexanfetamina, uma vez que os dados *in vitro* demonstraram que ocorre uma hidrólise substancial mesmo com baixos níveis de hematócrito. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450.

A anfetamina é oxidada na posição 4 do anel benzeno formando 4-hidroxianfetamina ou nos carbonos α ou β da cadeia lateral formando alfa-hidroxi-anfetamina ou norefedrina, respetivamente. A norefedrina e a 4-hidroxi-anfetamina são ambas ativas e cada uma é subsequentemente oxidada formando a 4-hidroxi-norefedrina. A alfa-hidroxi-anfetamina sofre desaminação formando fenilacetona, a qual, em última

instância, forma ácido benzoico e o seu glucoronido, e o conjugado da glicina, ácido hipúrico. Embora as enzimas envolvidas no metabolismo das anfetaminas não tenham sido claramente definidas, sabe-se que o CYP2D6 está envolvido na formação de 4-hidroxi-anfetamina.

Eliminação

Após a administração oral de uma dose de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina radiomarcado a 6 indivíduos saudáveis, aproximadamente 96% da radioatividade da dose oral foi recuperada na urina e apenas 0,3% foi recuperada nas fezes durante um período de 120 horas. Da radioatividade recuperada na urina, 42% da dose estava relacionada com a anfetamina, 25% com o ácido hipúrico e 2% com a lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas da lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias, e geralmente tornam-se não quantificáveis 8 horas após a administração. Em geral, a semivida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina foi em média inferior a uma hora em estudos com dimesilato de lisdexanfetamina em voluntários. A semivida da dexanfetamina é de 11 horas.

Populações especiais

A farmacocinética da dexanfetamina, conforme avaliada pela depuração, é semelhante em crianças (6 a 12 anos de idade) e adolescentes (13 a 17 anos de idade) com PHDA e em adultos voluntários saudáveis após correção para o peso corporal.

A exposição sistêmica da dexanfetamina é semelhante em homens e mulheres aos quais se administrou a mesma dose em mg/kg.

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética em função da raça. Não existe evidência de qualquer impacto da etnia na farmacocinética de dexanfetamina.

Num estudo de farmacocinética com 40 indivíduos (8 indivíduos em cada um de cinco grupos renais funcionais: normal, compromisso ligeiro, compromisso moderado, compromisso grave e doença renal em fase terminal), a depuração da dexanfetamina diminuiu de 0,7 l/h/kg em indivíduos normais para 0,4 l/h/kg em indivíduos com compromisso renal grave (TFG de 15 a < 30 ml/min/1,73 m² ou ClCr < 30 ml/min).

A exposição média da dexanfetamina no estado de equilíbrio foi aproximadamente 44% maior em doentes pediátricos de 4 a 5 anos, em comparação com a população de doentes pediátricos de 6 a 11 anos, recebendo a mesma dose (30 mg/dia), com base numa análise farmacocinética populacional.

Num estudo com 47 indivíduos com 55 anos de idade ou mais, a depuração da dexanfetamina foi de aproximadamente 0,7 l/h/kg para indivíduos com 55 a 74 anos de idade e de 0,55 l/h/kg para indivíduos com ≥75 anos de idade. Isto é ligeiramente mais baixo em comparação com os adultos mais jovens (aproximadamente 1 l/h/kg para indivíduos com 18 a 45 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de risco de abuso indicam que o dimesilato de lisdexanfetamina pode produzir efeitos subjetivos em ratos e macacos semelhantes aos do estimulante do SNC dexanfetamina, mas que são retardados no início e transitórios, enquanto os efeitos recompensadores determinados em estudos de autoadministração são menores do que os de metilfenidato ou cocaína.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, os principais achados foram alterações no comportamento, tais como um aumento da atividade típico da administração de estimulantes, com reduções associadas do ganho de peso corporal, das medidas do crescimento e do consumo de alimentos, consideradas como sendo uma consequência de uma resposta farmacológica exagerada.

O dimesilato de lisdexanfetamina não foi genotóxico quando testado in vitro pelo teste de Ames e pelo ensaio do linfoma de ratinho ou in vivo no teste do micronúcleo de medula óssea do ratinho. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com o dimesilato de lisdexanfetamina. Não se encontrou evidência de carcinogenicidade em estudos nos quais se administrou d-, l-anfetamina (razão dos enantiômeros de 1:1) na dieta de ratinhos e de ratos durante 2 anos, com doses até 30 mg/kg/dia em ratinhos macho, 19 mg/kg/dia em ratinhos fêmea e 5 mg/kg/dia em ratos machos e fêmeas.

O dimesilato de lisdexanfetamina não teve qualquer efeito no desenvolvimento embriofetal ou na sobrevivência quando administrado por via oral a ratos gestantes em doses até 40 mg/kg/dia e a coelhos em doses até 120 mg/kg/dia.

A administração aguda de altas doses de anfetamina (d- ou d,l-) demonstrou produzir efeitos neurotóxicos duradouros em roedores, incluindo danos irreversíveis nas fibras nervosas. No entanto, em estudos definitivos de toxicidade juvenil com dimesilato de lisdexanfetamina em ratos e cães, não foram evidentes alterações adversas no sistema nervoso central. O significado destas descobertas para os seres humanos é desconhecido.

A anfetamina (razão de 3:1 dos enantiômeros d- a l-) não afetou de forma adversa a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário precoce no rato em doses até 20 mg/kg/dia.

Diversos estudos em roedores indicam que a exposição pré-natal ou pós-natal precoce à anfetamina (d- ou d,l-) em doses semelhantes às que são utilizadas clinicamente pode resultar em alterações neuroquímicas e comportamentais a longo prazo. Os efeitos de comportamento notificados incluem défices de aprendizagem e de memória, alteração da atividade locomotora e alterações na função sexual. Não foram conduzidos estudos semelhantes com dimesilato de lisdexanfetamina. No entanto, uma avaliação da fertilidade após a interrupção do tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina, foi incluída num estudo de toxicidade em ratos juvenis, sem efeitos adversos observados na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina.
Croscarmellose sódica.
Estearato de magnésio.

Invólucros das cápsulas

Gelatina.

Tinta preta (goma laca e óxido de ferro preto E172).

Corantes dos invólucros das cápsulas:

30 mg: dióxido de titânio (E171) e eritrosina (E127).

50 mg: dióxido de titânio (E171) e azul brilhante FCF (E133).

70 mg: dióxido de titânio (E171), azul brilhante FCF (E133) e eritrosina (E127).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade e tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças com um selo interior de folha de alumínio.

Apresentações: 28 ou 30.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza, 50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2, Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Elvanse 30 mg cápsulas:

Número de registo: 5674726 - 28 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade

Número de registo: 5674734 - 30 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade

Elvanse 50 mg cápsulas:

Número de registo: 5674700 - 28 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade

Número de registo: 5674718 - 30 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade

Elvanse 70 mg cápsulas.

Número de registo: 5674668 - 28 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade
Número de registo: 5674676 - 30 cápsulas, frasco de polietileno de alta densidade

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2022