

## LISDEXANFETAMINA

**Arroyo Pineda V, Guterman R\*, García Díaz-Guerra R, de la Hija Díaz Mª B**  
**Servicio de Farmacia. \*MIR Medicina Preventiva y Salud Pública\***  
**Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina**

El trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad constituye la alteración del comportamiento infantil más común en el ámbito de la pediatría y la medicina de familia y se describe como una situación clínica que cursa con tres tipos de síntomas inespecíficos, como son: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, inapropiados para la edad de desarrollo<sup>1</sup>. Los fármacos hasta ahora disponibles en nuestro país son metilfenidato y atomoxetina. La lisdexanfetamina es un nuevo medicamento, profármaco de la dexanfetamina, sustancia farmacológicamente activa que posee un mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios similar al metilfenidato.

### INDICACIONES

Está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes. En adolescentes cuyos síntomas persistan hasta la edad adulta y que hayan mostrado claro beneficio al tratamiento, puede ser adecuado continuar con el mismo en la edad adulta<sup>2</sup>.

### POSOLOGÍA

La dosis de inicio es 30 mg/24 h por la mañana. Puede aumentarse 20 mg por semana, hasta alcanzar la dosis efectiva. La máxima recomendada es de 70 mg/día. Puede tomarse disuelto en agua. Se debe suspender el tratamiento si los síntomas no mejoran después de un 1 mes. Si se observa empeoramiento de los síntomas o aparecen efectos adversos intolerables, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento. Puede ser necesaria la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal<sup>2</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La lisdexanfetamina dimesilato es un profármaco inactivo que se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y es hidrolizado por los glóbulos rojos en dexanfetamina, responsable de la actividad farmacológica. Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas que estimulan el sistema nervioso central. No se conoce del todo el mecanismo de acción en el TDAH, si bien, puede deberse a su capacidad de bloquear la reabsorción de norepinefrina y dopamina en la neurona presináptica, aumentando su liberación en el espacio extraneuronal.

La  $T_{m\acute{a}x}$  de la dexanfetamina es de 3,5 h, aunque se retrasa en una hora si se administra en presencia de alimentos, sobre todo si tienen alto contenido graso. La semivida es de 11 h y se elimina fundamentalmente por orina sin metabolizar (96%)<sup>2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de lisdexanfetamina ha sido evaluada en una decena de estudios controlados y aleatorizados, tanto en niños y adolescentes (6-17 años), como en adultos<sup>3</sup>.

**Estudios en niños y adolescentes.** Los 3 pivotaes son fase III, doble ciego y multicéntricos. En dos se compara con placebo y en un tercero frente a atomoxetina.

**Comparativos con placebo.** En un estudio de 7 semanas (n=336), con una rama activa de referencia (metilfenidato de liberación controlada), no diseñado para comparar los fármacos activos entre sí. La variable principal mide la reducción en la escala ADHD-RS-IV (comprende de 0 a 54, de menor a mayor gravedad de los síntomas) con respecto a la situación basal (los pacientes incluidos debían tener  $\geq 28$ ). Los resultados muestran reducciones con respecto a placebo de -18,6 puntos (lisdexanfetamina -24,3 vs placebo -5,7) y -13,0 (metilfenidato -18,7 vs placebo -5,7). En cuanto a objetivos secundarios, el 83,7% de pacientes con lisdexanfetamina (vs 22,6% del placebo) mostraron respuesta (reducción  $> 30\%$  en la escala anterior) y el 75% (vs 14,2% del placebo) mostraron mejoría "muy significativa" o "significativa" en la escala Clinical Global Impression-Improvement o CGI-I (puntuaciones 1 y 2, respectivamente, dentro de la escala de 1 a 7). Todas las medidas alcanzaron significación estadística<sup>4</sup>. El estudio de extensión de éste muestra que la eficacia y calidad de vida se mantienen, durante más de 6 meses en algunos pacientes, comparativamente con placebo<sup>5</sup>.

**Comparativo frente a atomoxetina.** En este estudio de 9 semanas (n= 267) se compara con atomoxetina en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento con metilfenidato. Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de lisdexanfetamina: tiempo hasta la primera respuesta (puntuación 1 ó 2 en la escala CGI-I) (12 vs 21 días); porcentaje de pacientes con mejoría "muy significativa" o "significativa" en la escala CGI-I (81,7 vs 63,6); y cambios en la puntuación total de ADHD-RS-IV (26,1 vs 19,7)<sup>6</sup>.

**Estudios en adultos.** Existen 4 estudios controlados con placebo, de 2 semanas (en ambiente laboral), 4 (de búsqueda de dosis), 6 (estudio de interrupción del tratamiento) y 10 semanas (pivotal, n=403 de 18-55 años), que proporcionan evidencia de la eficacia en adultos.<sup>3</sup>

### SEGURIDAD

Los efectos adversos observados con lisdexanfetamina son los propios de los estimulantes<sup>7</sup>, siendo muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) la disminución del apetito y de peso, insomnio, boca seca, cefalea y dolor en la parte superior del abdomen. Este fármaco está

sujeto a seguimiento adicional de seguridad. Está contraindicado en caso de uso concomitante de IMAO o en los 14 días posteriores, hipertiroidismo, agitación, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis avanzada, hipertensión moderada-grave o glaucoma. La excreción urinaria del fármaco puede verse aumentada o disminuida por agentes o condiciones que acidifican (p.e. dieta rica en fruta) o alcalinizan (p.e. diabetes) la orina, respectivamente. Al igual que otros estimulantes, potencia el efecto analgésico de los narcóticos<sup>2</sup>.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las opciones terapéuticas hasta ahora disponibles en nuestro país para el TDAH han sido metilfenidato y atomoxetina. El Instituto NICE considera de elección el metilfenidato, o la atomoxetina (no estimulante) cuando hay otras patologías presentes<sup>8</sup>.

La lisdexanfetamina es un profármaco farmacológicamente inactivo de la dexanfetamina, que ha mostrado eficacia comparable al metilfenidato de liberación retardada tanto a nivel sintomático como funcional del TDAH, en niños y adolescentes a corto plazo, y en adultos también a largo plazo<sup>3</sup>. Con respecto a la atomoxetina, mayor proporción de pacientes responden al

tratamiento y lo hacen en menor tiempo. Tiene un perfil de seguridad en línea con los estimulantes, aunque menor potencial de abuso, dado que la conversión del profármaco en dexanfetamina se produce de forma gradual<sup>3</sup>. Ha sido autorizada para situaciones en que la respuesta al metilfenidato se considere clínicamente inadecuada<sup>2</sup>. Como puede tomarse disuelto en agua, es útil en pacientes con dificultades para tragar.

## CONCLUSIONES

1. La lisdexanfetamina es un nuevo fármaco estimulante para el TDAH en niños y adolescentes, de eficacia y seguridad similares al metilfenidato.
2. Es un profármaco con bioconversión gradual en dexanfetamina, por lo que tiene menor potencial de abuso que los estimulantes de liberación inmediata.
3. Supone una alternativa a la atomoxetina en pacientes en los que no se obtiene una adecuada respuesta con metilfenidato, fármaco de elección.
4. Frente a atomoxetina presenta como ventaja que puede administrarse disuelto en agua.
5. Al igual que la atomoxetina, su coste es mayor que el del metilfenidato.

**Presentaciones:** Elvanse® 30 mg, 50 mg y 70 mg, 30 cápsulas duras (116,61 € todas las presentaciones).

**Grupo terapéutico:** N06BA .Simpaticomiméticos de acción central.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica.

## COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Lisdexanfetamina 30mg/24 horas	1.418,75 €
Metilfenidato 10 mg /8 horas LI	176,66 €€
Metilfenidato 36 mg/24 horas LP	449,44 €
Atomoxetina 40 mg/24 horas	1.424,93 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación octubre 2014. LI: liberación inmediata. LP: liberación prolongada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Osakidetza. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): ¿Infra o sobrediagnosticado? ¿Infra o sobremedicado? Una reflexión. Infac. 2.013. 21 (5).
2. Ficha técnica de Elvanse® 30 mg, 50 mg y 70 mg cápsulas duras. Lab. Shire Pharmaceutical Contracts Limited.
3. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Public Assessment Report. Elvanse 30 mg, 50 mg and 70 mg capsules, hard. Lisdexamfetamine dimesylate. UK/H/3326/001-03/DC. 2013. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con261790.pdf>.
4. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2.013; 23: 1208-1218.
5. Double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal, extension, safety and efficacy study of LDX in children and adolescents aged 6-17. NCT00784654. Last updated June 2.014. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
6. Comparison of lisdexamfetamine dimesylate with atomoxetine HCl in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) subjects with an inadequate response to methylphenidate. NCT01106430. Last updated June 2014. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
7. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A Systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs*. 2014; 28:497-511. DOI 10.1007/s40263-014-0166-2.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG72>.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012