

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

NOTA TÉCNICA

NT 03/2016

Dimesilato de lisdexanfetamina para Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade

Lisdexanfetamine dimesylate for attention deficit hyperactivity disorder
La Lisdexanfetamina para el trastorno por déficit de atención y hiperactividad

BELO HORIZONTE

Maio - 2016

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2016. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Michael Ruberson Ribeiro da Silva
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Lívia Lovato Pires de Lemos
Mestra em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica CCATES/UFMG

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Mestre em Inovação Biofarmacêutica -
área propriedade intelectual/UFMG
CCATES/UFMG

Rosângela Maria Gomes
Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Epígrafe: Avaliar a solicitação judicial de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. O medicamento está indicado para a condição proposta, entretanto faz parte de um programa de tratamento mais abrangente que inclui medidas psicossociais para melhora do quadro geral.

Objective: To evaluate the lawful request of lisdexamfetamine dimesilate for treating Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. The drug is indicated for the proposed condition, but is part of a more comprehensive treatment program that includes psychosocial measures to improve the overall state.

Objetivo: Evaluar la una demanda judicial de dimesilato lisdexanfetamina en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. El fármaco está indicado para la condición propuesta, pero es parte de un programa más amplio de tratamiento que incluye medidas psicossociales para mejorar el panorama general del paciente.

Situação – problema

Trata-se da solicitação do medicamento dimesilato de lisdexanfetamina 70 mg (Venvanse®), por via judicial, para o tratamento de uma paciente do sexo feminino, 18 anos, com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, evoluindo com importantes dificuldades escolares e de relacionamento interpessoal. Apresenta também sintomas de ansiedade grave acompanhados de pensamentos obsessivos e irritabilidade com fobia social, conforme relatório médico do dia 11 de setembro de 2015. Segundo relatório, a paciente já utilizou fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, sertralina e metilfenidato (Ritalina®), sem melhora.

Métodos

Para a produção dessa Nota Técnica foram consultados a bula do medicamento, no Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e estudos científicos publicados e indexados na base de dados eletrônica PUBMED, em maio de 2016.

Introdução

Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), também conhecido como Transtorno Hiperativo (TH), é o distúrbio neurocomportamental da infância mais comum e pode afetar profundamente o desempenho acadêmico, o bem-estar e as interações sociais de crianças. Observam-se diversos problemas significativos de atenção, hiperatividade e/ou

impulsividade, que não são apropriados para a idade (AAP, 2011; NICE, 2013). Os sintomas de TDAH tendem a diminuir com o aumento da idade. Entretanto, uma proporção significativa de crianças e adolescentes podem apresentar sintomas residuais na idade adulta (FUNG *et al*, 2014).

Atualmente, existem dois principais conjuntos de critérios diagnósticos em uso - um baseado na Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹, da Organização Mundial da Saúde (OMS), e outro baseado nos critérios do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-IV), 4ª edição (NICE, 2013). De acordo com a Classificação de Transtornos Mentais e Comportamentais da CID-10, o diagnóstico de TH requer níveis anormais de hiperatividade, desatenção e impulsividade durante pelo menos seis meses. A DSM-IV divide a TDAH em três subtipos: a) predomínio dos sintomas de desatenção, que acomete principalmente o sexo feminino; b) predomínio de sintomas de hiperatividade e impulsividade, sendo mais frequente no sexo masculino; e c) subtipo combinado em que todos os três sinais essenciais estão presentes: hiperatividade, impulsividade e desatenção. Estes sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo da funcionalidade, como no desempenho social e acadêmico, estar presentes em dois ou mais ambientes, como na escola e em casa, e não devem ser atribuídos a outro transtorno mental (OMS, 1993; APA, 2003; SHIRE, 2016).

Para o tipo desatento, ao menos seis dos seguintes sintomas devem persistir por, pelo menos, seis meses: falta de atenção a detalhes ou 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 e esquecer-se facilmente. Para o tipo hiperativo-impulsivo, ao menos seis dos seguintes sintomas devem persistir por, pelo menos, seis meses: agitar pés e mãos ou remexer-se, não conseguir manter-se sentado, correr ou 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 intrometer-se em assuntos de outros. Por fim, o tipo combinado exige que ambos os critérios para desatenção e hiperatividade-impulsividade sejam preenchidos (APA, 2003; SHIRE, 2016). A definição do subtipo

¹ Classificação Internacional de Doenças da OMS, 10ª revisão (CID-10).

combinado (DSM-IV) para o TDAH é semelhante à definição de TH da OMS (OMS, 1993; APA, 2003; SHIRE, 2016).

Com base nos critérios mais rigorosos do CID-10, o TH tem prevalência estimada em 1 a 2% das crianças e jovens no Reino Unido. No entanto, utilizando os critérios mais amplos do DSM-IV, estima-se uma prevalência de cerca de 3 a 9% para o TDAH. Segundo um inquérito do Centro de Informação de Saúde e Assistência Social da Inglaterra de 2007, foi estimado que 8% dos adultos têm TDAH (NICE, 2013). No Brasil, foi encontrada uma prevalência de TDAH de 6,7% em crianças e jovens de Salvador e de 8,6% na cidade do Rio de Janeiro (PASTURA et al, 2007; PONDÉ & FREIRE, 2007).

Quanto às comorbidades associadas ao TDAH, uma pesquisa com base em relatos de pais de crianças mostrou que crianças com esse transtorno apresentam mais dificuldade de aprendizagem, transtorno de comportamento, distúrbios de ansiedade e depressão que crianças sem TDAH (Larson et al., 2011). Dislexia² foi relatada em 18 a 45% das crianças com TDAH (Germano *et al.*, 2010) e até 50% das crianças com TDAH apresentarão comprometimento motor consistente com transtorno do desenvolvimento de coordenação (Fliers *et al.*, 2011). Este aspecto é importante, uma vez que as comorbidades contribuem para a falha no diagnóstico de TDAH em adultos e crianças. Estudos de acompanhamento de crianças com TDAH e com outras comorbidades mostraram que elas apresentam pior resultado do que as crianças com apenas TDAH, como maiores dificuldades sociais, emocionais e psicológicas (CADDRA, 2011).

Tratamento do TDAH

Segundo o NICE (2013), crianças e adultos com TDAH devem ser avaliados por médicos especialistas para melhor direcionamento do tratamento, que consiste em intervenção psicossocial e tratamento medicamentoso. Estudos relatam que a terapia medicamentosa associada a intervenções psicossociais é a maneira mais eficaz de lidar com os sintomas de TDAH e os prejuízos decorrentes da doença (KOLAR et al., 2008; BARKLEY, 2002; ANTSHEL, 2008).

² Distúrbio do aprendizado caracterizado pela dificuldade para ler.

Segundo o protocolo clínico da Aliança Canadense de Pesquisa do TDAH (2011), os tratamentos medicamentosos de primeira linha para crianças, adolescentes e adultos são os agentes estimulantes do Sistema Nervoso Central, dentre os quais estão o metilfenidato, o dimesilato de lisdexanfetamina e o sal misto de anfetamina. A atomoxetina é considerada como medicamento de segunda linha e não está disponível no Brasil.

O metilfenidato é recomendado como tratamento de primeira escolha para TDAH, devido ao maior número de estudos clínicos. A lisdexanfetamina é uma pró-droga inativa da dexanfetamina e possui potencial de abuso limitado (Bolea-Alamañac, *et al.* 2014). Os efeitos da dexanfetamina parecem ser semelhantes aos observados para o metilfenidato, embora existam poucos estudos que avaliaram essa característica (Faraone e Glatt, 2010; NICE, 2008). Já a atomoxetina é a principal droga não estimulante recomendada para o tratamento de TDAH em adultos (Bolea-Alamañac, *et al.* 2014).

Dimesilato de Lisdexanfetamina

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco e necessita de uma transformação enzimática no organismo para liberar a dexanfetamina, a droga ativa. O seu mecanismo de ação caracteriza-se pelo bloqueio da recaptção da dopamina e pelo aumento da liberação de dopamina e noradrenalina, estimulando o sistema nervoso central e favorecendo o aumento da atenção e a diminuição da impulsividade e da hiperatividade em pacientes com TDAH (SHIRE, 2016).

Segundo o fabricante, a lisdexanfetamina está indicada para o tratamento do TDAH e deve ser usada como parte integrante de um programa total de tratamento, 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, uma vez que os estimulantes não são destinados para indivíduos que exibem sintomas secundários a fatores ambientais e/ou outros transtornos psiquiátricos primários, incluindo psicose (SHIRE, 2016).

A lisdexanfetamina é contraindicada para pessoas com arterioesclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipertireoidismo, hipersensibilidade

conhecida ou reação de idiosincrasia a aminas simpatomiméticas, glaucoma, estados de agitação, pacientes com histórico de abuso de droga (SHIRE, 2016).

As advertências quanto ao uso deste medicamento incluem o risco potencial de uso abusivo e tolerância. Além disso, dependência psicológica extrema e incapacidade social grave também foram observadas após o uso de lisdexanfetamina. A interrupção abrupta após administração prolongada de alta dose resulta em fadiga extrema, depressão mental e alterações no eletroencefalograma (EEG) durante o sono. As manifestações de intoxicação crônica com anfetaminas podem incluir dermatose grave, insônia acentuada, irritabilidade, hiperatividade e mudanças de personalidade. A manifestação mais grave de intoxicação crônica é a psicose, que em geral não é diferenciada clinicamente da esquizofrenia. Por fim, as anfetaminas somente devem ser usadas durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto, uma vez que não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas (SHIRE, 2016).

A lisdexanfetamina está disponível nos Estados Unidos desde 2007 e não apresenta registro e disponibilidade de comercialização na Europa. No Brasil, a lisdexanfetamina é uma substância sujeita a controle especial regulamentado pela Portaria 344 de 12 de maio de 1998, e está registrada na ANVISA e disponível para comercialização desde 2010 (FDA, 2016; EMA, 2016, ANVISA, 2016; BRASIL, 1998).

Eficácia e segurança de lisdexanfetamina

Foram encontradas cinco revisões sistemáticas, no período de janeiro de 2013 a maio de 2016, que avaliaram a lisdexanfetamina. Uma revisão incluiu estudos que avaliaram o medicamento em comparação indireta com outros medicamentos utilizados para TDHA e quatro incluíram estudos que avaliaram o medicamento em comparação com o placebo.

Stuhec *et al.* (2015) incluíram 28 ensaios clínicos em uma meta-análise que avaliou os medicamentos atomoxetina, lisdexanfetamina, bupropiona e metilfenidato para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH. A eficácia foi observada na redução dos sintomas de TDAH em comparação com o placebo, que foi pequena para a bupropiona, modesta para atomoxetina e metilfenidato e alta para lisdexanfetamina. A descontinuação comparada com placebo foi menor

para o metilfenidato enquanto que não foi significativamente diferente para atomoxetina, lisdexanfetamina e bupropiona. Os resultados sugerem que lisdexanfetamina tem a melhor relação risco-benefício e tem um potencial promissor para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH.

Roskell *et al.* (2014) incluíram 32 ensaios clínicos em uma meta-análise que avaliou os medicamentos atomoxetina e metilfenidato comparados indiretamente com a lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH. A síntese dos dados de eficácia mostrou melhora da resposta, estatisticamente significativa, com lisdexanfetamina comparada a metilfenidato ou atomoxetina. A análise dos dados de segurança foi inconclusiva devido à reduzida taxa de eventos. Estes resultados podem ser limitados pelos estudos incluídos, que só investigaram eficácia em curto prazo de medicamentos em pacientes sem comorbidades.

Maneeton *et al.* (2014) incluíram cinco ensaios clínicos randomizados em sua meta-análise que avaliou a eficácia, a aceitabilidade e a tolerabilidade da lisdexanfetamina em relação ao placebo para o tratamento de adultos com TDAH. Os resultados demonstraram que a lisdexanfetamina é eficaz e melhora os déficits de função executiva, além de ser bem tolerada. Embora a sua aceitabilidade não demonstrou ser maior do que a do placebo e reconhecendo como limitação o número de ensaios clínicos incluídos em seu estudo, os autores consideraram que a lisdexanfetamina é uma alternativa viável como psicoestimulante para adultos com TDAH e sugeriram a necessidade de mais estudos para confirmarem estes achados.

Weyandt *et al.* (2014) investigaram a eficácia de estimulantes prescritos para adolescentes e jovens adultos com TDAH e o uso não médico e indevido de estimulantes prescritos. Nove estudos examinaram a eficácia da lisdexanfetamina, 14 do metilfenidato, três da anfetamina, três do metilfenidato e da anfetamina e 47 examinaram o uso indevido de estimulantes. Os resultados revelaram que os medicamentos estimulantes, incluindo lisdexanfetamina, metilfenidato, anfetaminas e sais misturados de anfetamina, são eficazes na redução dos sintomas de TDAH em adolescentes e adultos quando comparados com placebo. Os resultados também sugerem que indivíduos com TDAH podem ter taxas mais altas de uso indevido de estimulantes do que indivíduos sem a doença, e características como sexo, raça, uso de drogas ilícitas e desempenho acadêmico estão associados com o uso indevido de medicamentos estimulantes.

Coghill e colaboradores (2014) conduziram uma revisão sistemática sobre a segurança da lisdexanfetamina comparada com placebo. Os resultados indicaram que a lisdexanfetamina de ação prolongada, administrada uma vez por dia, tem um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao de outros estimulantes. Os eventos adversos mais comumente relatados em crianças, adolescentes e adultos foram a diminuição do apetite e insônia. A maioria dos eventos adversos são de gravidade leve a moderada. Devido aos efeitos simpaticomiméticos³ de lisdexanfetamina, podem ocorrer pequenas elevações na pressão arterial e na frequência de pulso dos pacientes, o que indica a necessidade de acompanhamento regular dos pacientes. Além disso, lisdexanfetamina não deve ser utilizada em pacientes com sérios problemas cardíacos.

Considerações finais

A lisdexanfetamina está indicada para o tratamento do TDAH e deve ser usada como parte integrante de um programa de tratamento abrangente, que inclua medidas psicológicas, educacionais e sociais. Estudos relatam que lisdexanfetamina, metilfenidato, anfetaminas e sais misturados de anfetamina são eficazes na redução dos sintomas de TDAH quando comparados com placebo. Na comparação indireta, a lisdexanfetamina apresentou melhor resposta do que metilfenidato ou atomoxetina para o tratamento do TDAH. Os resultados indicaram que a lisdexanfetamina, administrada uma vez por dia, tem um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao de outros estimulantes. De acordo com a bula, a lisdexanfetamina não deve ser usada em pessoas com muita ansiedade. O uso em mulheres em idade fértil deve ser realizado com cautela, pois não há estudos adequados neste grupo e eventos adversos para o feto foram identificados em experimentos animais. Não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem os medicamentos por comparação direta, o que é necessário para resultados mais consistentes. O Ministério da Saúde não apresenta Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para TDAH e nenhum desses medicamentos é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Referências

AAP - American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, Ganiats TG, Kaplanek B, Meyer B, Perrin J, Pierce K, Reiff M, Stein

³ Fármaco que simula o efeito dos neurotransmissores adrenalina e noradrenalina.

MT, Visser S. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):1007-22. doi:10.1542/peds.2011-2654.

APA - American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (Dornelles, C. trad.). 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Antshel, K.M. and R. Barkley, Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2008. 17(2): p. 421-37, x.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos: medicamentos. Dimesilato de lisdexanfetamina. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp>. Acesso em: 12 mai 2016.

Barkley, R.A., Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63 Suppl 12: p. 36-43. 154.

Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, Heal D, Müller U, Nash J, Santosh P, Sayal K, Sonuga-Barke E, Young SJ; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014 Mar;28(3):179-203. doi: 10.1177/0269881113519509.

BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 (*) DOU DE 01/02/1999 Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

CADDRA - Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON; CADDRA, 2011. Disponível em: <<http://www.caddra.ca/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>>. Acesso em: 12 mai 2016.

EMA – European Medicines Agency. Find medicine. Human medicines. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 12 mai 2016.

Faraone SV and Glatt SJ (2010). A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using metaanalysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 71: 754–763.

FDA – Food And Drug Administration. Drugs Database. Drugs@FDA: FDA approved drugs products. Lisdexanfetamine. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>>. Acesso em 12 mai 2016.

Fung DS, Lim CG, Wong JC, Ng KH, Cheok CC, Kiing JS, Chong SC, Lou J, Daniel ML, Ong D, Low C, Aljunied SM, Choi PM, Mehrotra K, Kee C, Leung I, Yen LC, Wong G, Lee PY, Chin B, Ng HC. *Academy*

of Medicine-Ministry of Health clinicalpractice guidelines: attention deficit hyperactivity disorder. Singapore Med J.2014 Aug;55(8):411-4.

Kolar, D., et al., Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008. 4(2): p. 389-403.

Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. Drug Des Devel Ther. 2014 Oct 3;8:1685-93. doi: 10.2147/DDDT.S68393. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 25336914; PubMed Central PMCID: PMC4199984.

NICE (2008) Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The NICE guideline on diagnosis and managment of ADHD in children young people and adults. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hiperactivity disorder. Guideline QS39. Quality standard. Published: 30 July 2013. Disponível em: <nice.org.uk/guidance/qs39>. Acesso em: 12 mai 2016.

OMS - Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamentos da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. PortoAlegre: Artmed; 1993.

Pastura G, Mattos P, Araújo AP. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and its comorbidities in a sample of school-aged children. Arq Neuropsiquiatr. 2007 Dec;65(4A):1078-83.

Pondé MP, Freire AC. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in school children in the city of Salvador, Bahia, Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2007. Jun;65(2A):240-4.

Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. Curr Med Res Opin. 2014 Aug;30(8):1673-85. doi: 10.1185/03007995.2014.904772.

Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Bula do Medicamento. Profissional e Paciente. Venvanse. Dimesilato de lisdexanfetamina. Disponível em<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 12 mai 2016.

Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. J Affect Disord. 2015 Jun 1;178:149-59. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.006.

Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Munro BA, Zavras BM, Kuhar B. Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant



medications and misuse of prescription stimulants. Psychol Res Behav Manag. 2014 Sep 9;7:223-49.
doi: 10.2147/PRBM.S47013.