



Venvanse*
(dimesilato de lisdexanfetamina)

Shire Farmacêutica Brasil Ltda

Frascos com 28 cápsulas

30 mg

50 mg

70 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VENVANSE*

dimesilato de lisdexanfetamina

*marca depositada

Cápsulas

APRESENTAÇÕES

VENVANSE cápsulas 30 mg, 50 mg e 70 mg: frascos com 28 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

VENVANSE 30 mg: cada cápsula contém 30 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 17,34 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corantes FD&C Red nº 3, FD&C Yellow nº 6.

VENVANSE 50 mg: cada cápsula contém 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 28,91 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante FD&C Blue nº 1.

VENVANSE 70 mg: cada cápsula contém 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 40,47 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corantes FD&C Blue nº1, FD&C Red nº 3, FD&C Yellow nº 6.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

O diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH; DSM-IV-TR[®]) implica na presença de sintomas de hiperatividade-impulsividade e/ou falta de atenção, que causam prejuízo da funcionalidade do indivíduo e estavam presentes antes dos 7 anos de idade. Os sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo da funcionalidade, como por exemplo, na performance social, acadêmica e estar presentes em dois ou mais ambientes, como por exemplo, na escola e em casa. Os sintomas não devem ser atribuídos a outro transtorno mental.

Para o tipo desatento, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: falta de atenção a detalhes/cometer erros por descuido, falta de atenção por tempo prolongado, não escutar quando lhe dirigem a palavra, não conseguir terminar as tarefas, ter dificuldade para organizar tarefas e atividades, evitar tarefas que exigem esforço mental constante, perder coisas, distrair-se facilmente, ser esquecido.

Para o tipo hiperativo-impulsivo, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: agitar pés e mãos/remexer-se, não conseguir manter-se sentado, correr/escalar em situações inadequadas, ter dificuldade em atividades silenciosas, estar “a todo vapor”, falar em demasia, dar respostas precipitadas, não conseguir esperar a vez, interromper ou se intrometer em assuntos de outros.

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

Considerações especiais para o diagnóstico

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

Necessidade de programa de tratamento abrangente

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de VENVANSE no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) foi inicialmente estabelecida com base em três estudos controlados em crianças de 6 a 12 anos de idade, um estudo controlado em adolescentes de 13 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em adultos e dois estudos de manutenção (um em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos e um em adultos). Todos os pacientes que participaram desses estudos atendiam os critérios para TDAH do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição revisada (DSM-IV-TR) (veja **1.Indicações**):

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

Crianças

- Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=290), que atendiam os critérios do DSM-IV-TR para TDAH (tanto o tipo combinado como o tipo hiperativo-impulsivo). Os pacientes foram randomizados em grupos de tratamento de dose fixa e

receberam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de VENVANSE ou placebo, uma vez por dia pela manhã, durante quatro semanas. Todos os pacientes tratados com VENVANSE receberam uma dose inicial de 30 mg durante a primeira semana de tratamento. Os pacientes designados para os grupos de dose de 50 e 70 mg tiveram sua dose aumentada em 20 mg por semana, até atingirem a dose estabelecida. Melhoras significantes nos sintomas de TDAH, com base na avaliação do investigador de acordo com a escala de avaliação de TDAH (ADHD-RS), foram observadas no ponto final para todas as doses de VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo. A média dos efeitos com todas as doses foi claramente similar, embora a dose maior (70 mg/dia) fosse numericamente superior a ambas as doses menores (30 e 50 mg/dia). Os efeitos foram mantidos ao longo do dia com base na avaliação dos pais (Escala de Connors de Avaliação dos Pais) pela manhã (aproximadamente 10h), à tarde (aproximadamente 14h) e início da noite (aproximadamente 18h).

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

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

Adolescentes

- Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em adolescentes de 6 a 17 anos de idade (N=314), que atendiam os critérios do DSM-IV-TR para TDAH. Nesse estudo de 4 semanas, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1:1 de dose matinal diária de VENVANSE (30, 50 ou 70 mg/dia) ou de placebo, através de titulação forçada e duplo-cega da dose (3 semanas), seguida por 1

semana de manutenção de dose. Todos os indivíduos recebendo VENVANSE iniciaram a primeira semana de tratamento com uma dose de 30 mg. Indivíduos dos grupos de dose de 50 ou 70 mg foram titulados com 20 mg por semana até que atingissem a dose desejada de 50 ou 70 mg. Melhoras significativas nos sintomas de TDAH foram observadas entre os pacientes que receberam VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador através dos escores da escala de avaliação de TDAH (ADHD-RS).

Crianças e Adolescentes

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

VENVANSE demonstrou eficácia significativamente maior que o placebo. A média placebo-ajustada de redução a partir do basal do escore total da ADHD-RS foi de 18,6 ($p<0,001$). Com relação aos resultados funcionais, 78,0% dos pacientes tomando VENVANSE mostraram melhora (“melhora muito significativa” ou “melhora significativa”) com base na escala CGI-I (Impressão Clínica Global de Melhora). VENVANSE também demonstrou melhora significativa quando comparado ao placebo (VENVANSE: 9,4 e placebo: -1,1) com uma diferença média de 10,5 ($p<0,001$) entre os dois grupos de tratamento ativo. Os resultados do Estudo SPD489-325 são apresentados na tabela abaixo:

Resultados do Estudo SPD489-325 no Endpoint¹ (Conjunto completo das análises)

	VENVANSE	Placebo	Cloridrato de Metilfenidato
Alterações no escore total de ADHD-RS IV			
Média por quadrados mínimos	-24,3	-5,7	-18,7
Tamanho do efeito (contra o Placebo)	1,804	N/A	1,263
Valor P (contra Placebo)	<0,001	N/A	<0,001
Análise de CGI-I			
Pacientes mostrando melhora ²	78% (78/100)	14% (15/104)	61 % (63/104)
Diferença de melhora contra o placebo (porcentagem de pontos de melhora)	64	N/A	46
Valor P (contra Placebo)	<0,001	N/A	<0,001
Alteração na escala CHIP-CE: PRF³ – Domínio Realização/Conquista			

Média por quadrados mínimos	9,4	-1,1	6,4
Tamanho do efeito (contra o Placebo)	1,28	N/A	0,912
Valor P (contra Placebo)	<0,001	N/A	<0,001

¹Endpoint = última visita do paciente em tratamento após a visita inicial da dose de otimização ou período de dose de manutenção (Visitas 1-7) com um valor válido

²Melhora (“melhora muito significativa” ou “melhora significativa”)

³*Child Health and Illness Profile-Child Edition: Parent Report Form*

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

Os pacientes tratados com VENVANSE levaram menor tempo até a primeira resposta quando comparados aos pacientes tratados com atomoxetina (p=0,001, tempo médio 12,0 vs 21,0 dias, respectivamente), onde a primeira resposta foi definida como atingido o escore 1 (“melhora muito significativa”) ou 2 (“melhora significativa”) da escala CGI-I (Impressão Clínica Global de Melhora) em qualquer uma das visitas durante o tratamento duplo-cego. Em todas as visitas, a proporção de respostas no grupo de tratamento com VENVANSE foi consistentemente maior comparado à proporção de respostas no grupo tratado com atomoxetina. A diferença variou de 16 a 24 pontos percentuais.

Estudo de Manutenção da Eficácia – Estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, de interrupção do tratamento, foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (N=276), que atendiam os critérios do DSM-IV-TR para TDAH. Um total de 276 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 236 estiveram envolvidos no estudo anterior SPD489-325 e 40 foram diretamente incluídos neste estudo. A fim de assegurar que a população adequada foi envolvida, os pacientes estiveram em tratamento aberto com VENVANSE durante um período mínimo de 26 semanas antes de serem avaliados para entrar no período de interrupção randomizada. Os pacientes elegíveis deveriam demonstrar resposta ao tratamento conforme definido pela subescala de gravidade da escala de Impressão Clínica Global (CGI-S) <3 e um escore total ≤22 pela ADHD-RS. Os pacientes que mantiveram resposta ao tratamento aberto (N=157) foram randomizados para continuar com a mesma dose de VENVANSE (N=78) ou mudar para placebo (N=79) durante a fase duplo-cega. Os pacientes foram monitorados para ocorrência de recidiva (falha no tratamento) durante a fase duplo-cega de 6 semanas. A manutenção da eficácia foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falhas no tratamento entre os pacientes tratados com VENVANSE (15,8%) comparada ao placebo (67,5%) ao término do período de interrupção randomizada. O momento final de avaliação foi definido como a última semana de tratamento pós-randomização, em que escores

totais ADHD-RS e CGI-S válidos foram observados. A falha no tratamento foi definida como o aumento (piora) $\geq 50\%$ no escore total da ADHD-RS, e um aumento ≥ 2 pontos nos escores da CGI-S, quando comparados aos escores de entrada na fase duplo-cega de interrupção randomizada. Para a maioria dos pacientes (70,3%) que tiveram recidiva, os sintomas do TDAH pioraram durante ou antes da semana 2 após a randomização.

Adultos

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

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

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

escore total da ADHD-RS para adultos e um aumento ≥ 2 pontos nos escores da CGI-S quando comparados aos escores de entrada no estudo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dextroanfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente a partir do trato gastrointestinal e hidrolizada primariamente nas células do sangue à dextroanfetamina, a qual é responsável pela atividade do fármaco. As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não-catecolaminas com atividade estimulante do sistema nervoso central.

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

Propriedades farmacocinéticas

Estudos de farmacocinética da dextroanfetamina após a administração oral de lisdexanfetamina foram realizados em pacientes pediátricos saudáveis (idade de 6 a 12 anos) e adultos com TDAH.

- **Absorção**

Após administração oral, o dimesilato de lisdexanfetamina é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, acreditando-se ser mediado pelo transportador de alta capacidade PEPT1.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com TDAH, o T_{max} de dextroanfetamina foi aproximadamente 3,5 horas após a administração oral de dose única de 30, 50 ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, após jejum noturno de 8 horas. O T_{max} da lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear da dextroanfetamina, após a administração oral de dose única de dimesilato de lisdexanfetamina, foi estabelecida no intervalo de dose de 30 a 70 mg em crianças de 6 a 12 anos de idade e no intervalo de dose de 50 a 250 mg em adultos. Os parâmetros farmacocinéticos da dextroanfetamina após a administração da lisdexanfetamina em adultos demonstraram baixa variação inter-individual ($<25\%$) e intra-individual ($<8\%$).

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

Os valores de ASC e C_{max} normalizados para peso/dose foram 22% e 12% menores, respectivamente, em mulheres adultas do que em homens no dia 7 sequencial a 7 dias de administração de 70 mg/dia de lisdexanfetamina. Os valores de ASC e C_{max} normalizados para peso/dose foram iguais em meninas e meninos após dose única de 30 - 70 mg.

- **Distribuição**

Não ocorre acúmulo de dextroanfetamina no estado estacionário (*steady state*) em pacientes adultos e não há acúmulo de dimesilato de lisdexanfetamina após dose única diária por 7 dias consecutivos.

- **Metabolismo**

A lisdexanfetamina é convertida em dextroanfetamina e L-lisina, provavelmente por metabolismo de primeira passagem intestinal ou hepática. As células vermelhas do sangue têm alta capacidade de metabolizar a lisdexanfetamina, conforme demonstram dados *in vitro*, em que hidrólise substancial ocorre mesmo em baixos níveis de hematócrito. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450.

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

- **Excreção**

Após a administração oral de uma dose de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina marcado radioativamente, em 6 indivíduos 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% estava relacionada à anfetamina, 25% ao ácido hipúrico e 2% à lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas de lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias, tornando-se, em geral, não quantificáveis em 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina foi, em média, menos de uma hora em estudos de dimesilato de lisdexanfetamina em voluntários.

- **Populações especiais**

- **Idade:** A farmacocinética da dextroanfetamina é similar em pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) e adolescentes (idade de 13 a 17 anos) com TDAH e voluntários adultos saudáveis. Quaisquer diferenças na cinética observadas após a administração oral resultam das diferenças da dose em mg/kg.
Em um estudo com 44 indivíduos com 55 anos ou mais, o clearance da anfetamina foi de aproximadamente 0,7 L/h/kg para pacientes entre 55 e 74 anos e 0,55 L/h/kg para pacientes ≥ 75 anos. Esses valores são ligeiramente menores do que os encontrados em indivíduos adultos jovens (aproximadamente 1 L/h/kg para indivíduos com idade entre 18 e 45 anos).
- **Sexo:** A exposição sistêmica à dextroanfetamina é similar para homens e mulheres recebendo a mesma dose em mg/kg.
- **Raça:** Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética considerando a raça do indivíduo.
- **Insuficiência renal:** Devido ao clearance reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m²), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise.

Em um estudo farmacocinético de lisdexanfetamina em indivíduos com função renal normal e comprometida, o clearance da d-anfetamina foi reduzido de 0,7 L/h/kg nos indivíduos normais para 0,4 L/h/kg nos indivíduos com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m²) (veja **8. Posologia e modo de usar**).

A lisdexanfetamina e a dextroanfetamina não são dialisáveis.

Toxicidade não clínica

- **Gravidez**

O dimesilato de lisdexanfetamina aparentemente não possui efeitos no desenvolvimento ou mortalidade (se preferirem, sobrevivência) embriofetal quando administrado oralmente à ratos e coelhos prenhes durante o período de organogênese, em doses maiores que 40 mg/kg/dia e 120 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são aproximadamente 2,7 e 16 vezes superiores às doses administradas às crianças, e 5,5 e 33 vezes em adultos, respectivamente, considerando a dose máxima de 70 mg/dia e a superfície corporal em mg/m².

Vários estudos em roedores indicam que a exposição à anfetamina (dextro- ou dextro,levo-) antes ou logo após o nascimento, em doses similares àsquelas usadas clinicamente, pode resultar em alterações neuroquímicas ou de comportamento a longo prazo. Os efeitos comportamentais relatados incluem déficits de aprendizado e de memória, atividade locomotora alterada e mudanças na função sexual.

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

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

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

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

- **Dados não-clínicos de abuso**

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

VENVANSE é contraindicado em pacientes com:

Arteriosclerose avançada;

Doença cardiovascular sintomática;

Hipertensão moderada a grave;

Hipertireoidismo;

Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas;

Glaucoma;

Estados de agitação;

Pacientes com histórico de abuso de drogas;

Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas) (veja **6. Interações medicamentosas**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

AS ANFETAMINAS TÊM ALTO POTENCIAL DE ABUSO. A ADMINISTRAÇÃO DE ANFETAMINAS POR PERÍODOS PROLONGADOS PODE LEVAR À DEPENDÊNCIA DO FÁRMACO. ATENÇÃO PARTICULAR DEVE SER DADA À POSSIBILIDADE DE INDIVÍDUOS OBTEREM ANFETAMINAS PARA USO NÃO-TERAPÊUTICO OU DISTRIBUIÇÃO PARA OUTROS, E OS FÁRMACOS DEVEM SER PRESCRITOS OU DISPENSADOS COM CRITÉRIO.

O USO INDEVIDO DE ANFETAMINAS PODE CAUSAR MORTE SÚBITA E EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES GRAVES.

Eventos Cardiovasculares Graves

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

Crianças e adolescentes: Morte súbita, associada ao tratamento com estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais, foi relatada em crianças e adolescentes, incluindo aqueles com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves do coração. Embora alguns problemas cardíacos graves isolados levem consigo um risco aumentado de morte súbita, produtos estimulantes em geral não devem ser usados em crianças ou adolescentes com anormalidades cardíacas estruturais graves conhecidas, cardiomiopatia, anormalidades graves do ritmo cardíaco ou outros problemas cardíacos graves que possam aumentar a sua vulnerabilidade para os efeitos simpatomiméticos de fármacos estimulantes (veja **4. Contraindicações**).

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

- **Hipertensão e outras condições cardiovasculares**

Os medicamentos estimulantes causam um aumento moderado na pressão arterial média (cerca de 2-4 mmHg) e na frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm) e, individualmente, pode haver aumentos maiores. Embora não seja esperado que as alterações médias isoladas tenham consequências a curto prazo, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações maiores na frequência cardíaca e na pressão arterial. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca, como por exemplo, naqueles com hipertensão pré-existente, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular (veja **4. Contraindicações**).

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

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

Eventos adversos psiquiátricos

- **Psicose pré-existente**

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

- **Doença bipolar**

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

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

Sintomas psicóticos ou maníacos emergentes do tratamento, como alucinações, pensamento delirante ou mania em crianças e adolescentes, sem história anterior de doença psicótica ou mania, podem ser causados por estimulantes em doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar o papel do estimulante como possível causa e a descontinuação do tratamento pode ser apropriada. Em uma análise agrupada de múltiplos estudos de curto prazo controlados por placebo, tais sintomas ocorreram em cerca de 0,1% dos pacientes tratados com estimulantes (4 pacientes com eventos entre 3482 expostos ao metilfenidato ou à anfetamina por várias semanas na dose usual), comparado com zero em pacientes tratados com placebo.

- **Agressão**

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

Convulsões

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

Distúrbios Visuais

Dificuldade de acomodação e visão borrada foram relatadas durante o tratamento com estimulantes.

Tiques

Há relatos de que medicamentos estimulantes exacerbam os tiques motores e fônicos e a síndrome de Tourette. Deste modo, a avaliação clínica para tiques e síndrome de Tourette deve preceder o uso de medicamentos estimulantes.

Interrupção do crescimento

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

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

Prescrição e dispensação

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

Uso em idosos

VENVANSE não foi estudado na população idosa.

Uso em crianças

VENVANSE é indicado para uso em crianças de 6 a 12 anos de idade com TDAH. VENVANSE não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos. O uso de anfetaminas não é recomendado para crianças com menos de 3 anos de idade.

Um estudo foi realizado no qual ratos jovens receberam doses de 4, 10 ou 40 mg/kg/dia de dimesilato de lisdexanfetamina do 7º ao 63º dia de idade. Estas doses são aproximadamente 0,3, 0,7 e 3 vezes a dose diária máxima de 70 mg recomendada para seres humanos, considerando mg/m². Diminuições no consumo alimentar, no ganho de peso corporal e no comprimento craniocaudal relacionadas à dose foram observadas. Após um período de recuperação de 4 semanas sem medicação, o peso e o comprimento craniocaudal apresentaram recuperação significativa nas fêmeas, mas ainda estavam substancialmente reduzidos nos machos. O tempo para abertura da vagina foi retardado nas fêmeas com a maior dose, mas não houve efeito do fármaco sobre a fertilidade quando os animais foram acasalados a partir de 85 dias de idade.

Em um estudo no qual cães jovens receberam dimesilato de lisdexanfetamina por 6 meses a partir da 10ª semana de idade, foi observado peso reduzido em todas as doses testadas (2, 5 e 12 mg/kg/dia, que são aproximadamente 0,5, 1 e 3 vezes a dose diária máxima recomendada para seres humanos, considerando mg/m²). Este efeito foi revertido parcial ou totalmente durante um período de recuperação de 4 semanas sem medicação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

As anfetaminas podem prejudicar a habilidade do paciente de executar atividades potencialmente arriscadas como operar máquinas e veículos, e, portanto, ele deve ser orientado adequadamente.

Gravidez

Gravidez Categoria C

Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. As anfetaminas somente devem ser usadas durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

- **Efeitos teratogênicos**

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

- **Trabalho de parto e parto**

Os efeitos de VENVANSE sobre o trabalho de parto e o parto não são conhecidos em seres humanos.

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

Amamentação

As anfetaminas são excretadas no leite humano. Mulheres tomando anfetaminas devem ser orientadas a suspender a amamentação.

Abuso e dependência

As anfetaminas têm sido alvo de extenso uso abusivo. Tolerância, dependência psicológica extrema e incapacidade social grave ocorreram. Há relatos de pacientes que aumentaram a dose muito acima dos níveis recomendados. A interrupção abrupta após administração prolongada de dose alta resulta em fadiga extrema e depressão mental; alterações no EEG durante o sono também são observadas. 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 psicose, em geral não diferenciada clinicamente da esquizofrenia.

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibição e indução enzimática *in vitro* e *in vivo*

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

Um estudo *in vivo* humano do dimesilato de lisdexanfetamina não resultou em nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fármacos metabolizados pela CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, ou CYP3A.

Agentes cujos níveis sanguíneos podem ser impactados por VENVANSE

Guanfacina de liberação prolongada: Em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de guanfacina de liberação prolongada (4 mg) em conjunto com VENVANSE (50 mg) causou aumento de 19% na da concentração máxima da guanfacina no plasma, enquanto que a exposição (área sob a curva; AUC) foi aumentada em 7%. Não se espera que tais alterações consideradas menores sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não foi observado nenhum efeito na exposição à d-anfetamina após a coadministração de guanfacina de liberação prolongada e VENVANSE.

Venlafaxina de liberação prolongada: Em um estudo de interação medicamentosa, 225 mg de venlafaxina de liberação prolongada, um substrato da enzima CYP2D6 foi administrada concomitantemente com VENVANSE 70 mg. Essa combinação reduziu em 9% a $C_{máx}$ e em 17% a ASC do metabólito ativo primário o-desmetilvenlafaxina e gerou um aumento de 10% na $C_{máx}$ e 13% na ASC de venlafaxina. Não se espera que essas pequenas variações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, nenhum efeito foi observado sobre a exposição à dextroanfetamina após a coadministração de venlafaxina de liberação prolongada e VENVANSE. VENVANSE (dextroanfetamina) pode ser um inibidor fraco de CYP2D6. A lisdexanfetamina não possui efeito na ASC e na $C_{máx}$ do composto venlafaxina ou do metabólito o-desmetilvenlafaxina.

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

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

Inibidores da monoamina oxidase

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

Interações com exames laboratoriais

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

Interações com Alimentos

VENVANSE pode ser tomado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VENVANSE deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade de VENVANSE cápsulas é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de VENVANSE são de cores diferentes de acordo com a concentração do princípio ativo:

Venvanse 30 mg: corpo branco e tampa laranja;

Venvanse 50 mg: corpo branco e tampa azul;

Venvanse 70 mg: corpo azul e tampa laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As anfetaminas não são recomendadas para crianças com menos de 3 anos de idade. VENVANSE não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos e em adultos com idade superior a 55 anos.

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

VENVANSE pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Posologia

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

Para todos os pacientes que estão iniciando o tratamento pela primeira vez ou substituindo a medicação em uso, a dose recomendada é de 30 mg, uma vez por dia pela manhã. Se, a critério médico, a dose for aumentada acima de 30 mg/dia, a dose diária deve ser ajustada em aumentos de 20 mg em intervalos aproximados de uma semana. A dose máxima recomendada é de 70 mg/dia. Doses de VENVANSE acima de 70 mg/dia não foram estudadas. Em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m²), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise (veja **3. Características farmacológicas**).

Manutenção/ Tratamento de Longa Duração

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de estudos clínicos

A informação incluída neste item é baseada em dados de estudos clínicos controlados, de grupo paralelo, de 4 semanas de duração, em pacientes pediátricos, adolescentes e adultos com TDAH.

As frequências das reações adversas informadas representam a proporção de indivíduos que apresentaram uma reação adversa, emergente do tratamento, do tipo listado, pelo menos uma vez.

As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 5% e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo) relatadas em crianças, adolescentes e/ou adultos foram anorexia, ansiedade, redução do apetite, perda de peso, diarreia, tontura, boca seca, irritabilidade, insônia, náusea, dor no abdômen superior e vômito.

• Reações adversas associadas com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos

Em estudo controlado pediátrico (6 a 12 anos de idade), 6% (13/218) dos pacientes tratados com VENVANSE interromperam o tratamento devido a reações adversas, em comparação com 0% (0/72) dos que receberam placebo. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento e que foram consideradas relacionadas ao fármaco (isto é, levando à interrupção em pelo menos 1% dos pacientes tratados com VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo), foram tique, vômito, hiperatividade psicomotora, insônia, redução do apetite e erupção cutânea (2 casos para cada reação adversa, ou seja, 2/218 cada um; 1%).

Em estudo controlado com adolescentes (13 a 17 anos de idade), 3% (7/233) dos pacientes tratados com VENVANSE interromperam o tratamento devido a reações adversas, em comparação com 1% dos que receberam placebo (1/77). As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento e que foram consideradas relacionadas ao fármaco (isto é, levando à interrupção em pelo menos 1% dos pacientes tratados com VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo) foram diminuição do apetite (2/233; 1%) e insônia (2/233; 1%).

Em estudo controlado com pacientes adultos, 6% (20/358) dos pacientes tratados com VENVANSE interromperam o tratamento devido a reações adversas, em comparação com 0% dos que receberam placebo (0/62). As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento e que foram consideradas relacionadas ao fármaco (isto é, levando à interrupção em pelo menos 1% dos pacientes tratados com VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo), foram insônia (8/358; 2%), taquicardia (3/358; 1%), irritabilidade (2/358; 1%), aumento da pressão sanguínea (3/358; 1%) cefaleia (2/358; 1%), ansiedade (2/358; 1%) e dispneia (3/358; 1%).

- **Reações adversas que ocorreram com incidência $\geq 2\%$ entre os pacientes tratados com VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo em estudos clínicos**

As reações adversas relatadas nos estudos controlados em crianças (6 a 12 anos), adolescentes (13 a 17 anos) e adultos tratados com VENVANSE ou placebo são apresentadas nas Tabelas 1, 2 e 3 a seguir.

Crianças

Tabela 1: Reações adversas relatadas por 2% ou mais dos pacientes pediátricos (6 a 12 anos) tomando VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo em estudo clínico de 4 semanas

Sistema Corporal	Termo Preferido	VENVANSE (n=218)	Placebo (n=72)
Distúrbios Gastrointestinais	Dor no abdômen superior	12%	6%
	Vômito	9%	4%
	Náusea	6%	3%
	Boca seca	5%	0%
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	Irritabilidade	10%	0%
	Pirexia	2%	1%
Investigações	Perda de peso	9%	1%
Metabolismo e Nutrição	Apetite diminuído	39%	4%
	Anorexia	2%	0%
Transtornos do Sistema Nervoso	Vertigem	5%	0%
	Sonolência	2%	1%
Transtornos Psiquiátricos	Insônia	22%	3%
	Labilidade afetiva	3%	0%
	Tique	2%	0%
Distúrbio da Pele e do Tecido Subcutâneo	Erupção cutânea	3%	0%

^aInsônia inclui os seguintes termos relatados em estudos: insônia inicial, insônia.

Adolescentes

Tabela 2: Reações adversas relatadas por 2% ou mais dos pacientes adolescentes (13 a 17 anos) tomando VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo em estudo clínico de 4 semanas

Sistema Corporal	Termo Preferido	VENVANSE (n=233)	Placebo (n=77)
Distúrbios Cardiológicos	Palpitação	2%	1%
Distúrbios Gastrointestinais	Boca seca	4%	1%
Investigações	Perda de peso	9%	0%
Metabolismo e Nutrição	Apetite diminuído	34%	3%
	Anorexia	2%	0%
Transtornos do Sistema Nervoso	Tremor	2%	0%
Transtornos Psiquiátricos	Insônia	13%	4%

^a Insônia inclui os seguintes termos relatados em estudos: insônia inicial, insônia.

Adultos

Tabela 3: Reações adversas relatadas por 2% ou mais dos pacientes adultos tomando VENVANSE e com frequência de pelo menos duas vezes a do placebo em estudo clínico de 4 semanas

Sistema Corporal	Termo Preferido	VENVANSE (n=358)	Placebo (n=62)
Distúrbios Cardiológicos	Palpitações	2%	0%
Distúrbios Gastrointestinais	Boca seca	26%	3%
	Diarreia	7%	0%
	Náusea	7%	0%
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	Sentir-se nervoso	4%	0%
Investigações	Hipertensão	3%	0%
	Perda de peso	3%	0%
Metabolismo e Nutrição	Apetite diminuído	27%	2%
	Anorexia	5%	0%
Transtornos do Sistema Nervoso	Tremor	2%	0%
Transtornos Psiquiátricos	Insônia	27%	8%
	Ansiedade	6%	0%
	Agitação	3%	0%
	Inquietação	3%	0%
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	Dispneia	2%	0%
Distúrbio da Pele e do Tecido Subcutâneo	Hiperidrose	3%	0%

^a Insônia inclui os seguintes termos relatados em estudos: insônia inicial, insônia, insônia média.

Adicionalmente, na população adulta foi observada disfunção erétil em 2,6% dos homens tratados com Venvanse e 0% com placebo; diminuição da libido foi observada em 1,4% dos pacientes tratados com Venvanse e 0% com placebo.

Supressão do crescimento em pacientes pediátricos

Peso

Alterações no peso, em comparação ao placebo, foram avaliadas em estudos de 4 semanas em crianças (6 a 12 anos) e adolescentes (13 a 17 anos). Doses maiores foram associadas a perda de peso maior. Em crianças, a média da perda de peso em relação à linha de base foi -0,39 kg, -0,84 kg e -1,12 kg respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de VENVANSE em comparação com 0,46 kg de ganho de peso para pacientes recebendo placebo. Em adolescentes, a média da perda de peso do início ao final do estudo foi de -1,24 kg, -1,94kg e -2,16 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de VENVANSE, comparado ao ganho de 0,90 kg nos pacientes recebendo placebo.

O monitoramento cuidadoso de crianças e adolescentes, que receberam VENVANSE por 12 meses, sugere que a medicação consistente (isto é, tratados 7 dias por semana durante o ano todo) resulta em uma redução do crescimento, determinada pelo peso corporal. Em crianças, as médias dos percentis de peso na linha de base (N=271) e em 12 meses (N=146) foram 60,9 e 47,2, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e sexo em relação a linha de base, em percentil, foi de -13,4 durante um ano. Em adolescentes, as médias dos percentis do peso na linha de base (N=265) e em 12 meses (N=156) foram 66,0 e 61,5, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e sexo em relação a linha de base, em percentil, foi de -6,5 durante um ano (veja **5. Advertências e precauções**).

Crescimento a longo prazo

Dados controlados de peso e altura com o uso prolongado de VENVANSE não estão disponíveis.

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

Relatos pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas com o uso de VENVANSE após sua aprovação. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho indefinido, não é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao fármaco.

- **Distúrbios cardíacos:** cardiomiopatia
- **Distúrbios vasculares:** fenômeno de Raynaud's
- **Distúrbios visuais:** visão borrada, midríase, diplopia
- **Distúrbios gastrointestinais:** constipação
- **Desordens gerais e condições no local da administração:** fadiga
- **Distúrbios hepatobiliares:** hepatite eosinofílica
- **Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilática, hipersensibilidade
- **Distúrbio do sistema nervoso:** convulsão, discinesia

- **Transtornos psiquiátricos:** episódios psicóticos, mania, alucinações, depressão, agressividade, disforia, euforia, logorreia, dermatilomania, bruxismo.
- **Distúrbio da pele e tecido subcutâneo:** síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária.

Reações adversas associadas ao uso de anfetamina:

Cardiovascular: palpitações, taquicardia, elevação da pressão arterial, morte súbita, infarto do miocárdio. Houve relatos isolados de cardiomiopatia associada ao uso crônico de anfetamina.

Sistema Nervoso Central: episódios psicóticos em doses recomendadas, superestimulação, inquietação, vertigem, insônia, euforia, discinesia, disforia, depressão, tremor, cefaleia, exacerbação de tiques motores e fônicos e síndrome de Tourette, convulsões, acidente vascular cerebral.

Gastrointestinal: boca seca, gosto desagradável, diarreia, constipação, outros transtornos gastrointestinais.

Alérgica: urticária, erupções cutâneas e reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia. Reações graves de pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas.

Endócrina: impotência, alterações da libido.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Sintomas

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

Tratamento

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

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

A lisdexanfetamina e a dextroanfetamina não são dialisáveis.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.6979.0004

Farmacêutico Responsável: Carla C. G. Chimikus Mugarte – CRF-SP 19.302.

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.

2110 East Galbraith Road

Cincinnati, Ohio,

Estados Unidos

Embalado por:

Sharp Corporation

7451 Keebler Way

Allentown, Pensilvânia,

Estados Unidos

Registrado e Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av das Nações Unidas, 14.171 - 5º andar

São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

Indústria Brasileira

www.shire.com.br

SAC 0800 773 8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (19/09/2014)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/09/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/09/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/09/2014	VP - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS - Reações adversas	VP/VPS	30 mg 50 mg 70 mg
21/08/2014	0690827/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/08/2014	0690827/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/08/2014	VP - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Precauções e advertências - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP/VPS	30 mg 50 mg 70 mg
02/05/2013	0343076/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2013	0343076/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2013	N/A	VP/VPS	30 mg 50 mg 70 mg