

**VENVANSE\***  
dimesilato de lisdexanfetamina

**Cápsulas**

**APRESENTAÇÃO**

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

**USO ORAL**

**USO PEDIÁTRICO DE 6 A 12 ANOS**

\*marca depositada

**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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

VENVANSE é indicado para o tratamento do Transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção (THDA).

A eficácia de VENVANSE no tratamento do THDA foi estabelecida com base em dois estudos controlados em crianças com idade de 6 a 12 anos que preenchiam os critérios da DSM-IV-TR® para THDA (veja **Resultados de Eficácia**).

Um diagnóstico de Transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção (THDA; DSM-IV®) implica na presença de sintomas de hiperatividade-impulsividade e/ou falta de atenção que causam prejuízo e estavam presentes antes da idade de 7 anos. Os sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo, como por exemplo, no funcionamento social ou escolar e estar presentes em dois ou mais ambientes, como por exemplo, na escola e em casa. Os sintomas não devem ser melhor responsabilizados por qualquer outro transtorno mental.

Para o tipo desatento, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem ter persistido durante 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 em atividades de rotina.

Para o tipo hiperativo-impulsivo, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem ter persistido durante pelo menos 6 meses: agitar pés e mãos/ remexer-se, abandonar a carteira, 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 desta síndrome é desconhecida e não há um teste diagnóstico isolado. O diagnóstico adequado exige o uso não apenas de recursos médicos, mas também de recursos psicológicos, educacionais e sociais específicos. 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.

### **Necessidade de Programa de Tratamento Abrangente**

VENVANSE é indicado como parte integrante de um programa total de tratamento do THDA que pode incluir outras medidas (psicológicas, educacionais, sociais) para pacientes com esta síndrome. O tratamento farmacológico pode não ser indicado para todos os pacientes com esta síndrome. 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 colocação educacional/vocacional apropriada 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.

### **Uso por tempo prolongado**

A efetividade de VENVANSE em uso por tempo prolongado, isto é, por mais de quatro semanas, não foi avaliada de forma sistemática em estudos controlados. Portanto, 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.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia de VENVANSE no tratamento do transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA) foi estabelecida com base em dois estudos controlados em crianças com idade de 6 a 12 anos que preenchiam os critérios para THDA do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV-TR) (veja **Indicações**).<sup>1</sup>

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de grupo paralelo, foi conduzido em crianças com idade entre 6 e 12 anos (N=290) que preenchiam os critérios do DSM-IV para THDA (tanto o tipo combinado como o tipo hiperativo-impulsivo). Os pacientes foram randomizados para grupos de tratamento de dose fixa e receberam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de VENVANSE ou placebo, uma vez ao dia pela manhã, durante quatro semanas. Todos os pacientes recebendo VENVANSE receberam 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 THDA, com base na avaliação do investigador de acordo com a escala de avaliação de THDA, 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 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 Conner de Avaliação dos Pais) pela manhã (aproximadamente 10 h), à tarde (aproximadamente 14h) e início da noite (aproximadamente 18h).

Um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, controlado por placebo, análogo à sala de aula, foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=52) que preenchiam os critérios do DSM-IV para THDA (quer do tipo combinado como do tipo hiperativo-impulsivo). Após um período aberto de 3 semanas de titulação da dose com Adderall XR®, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para continuar com a mesma dose de Adderall XR (10, 20 ou 30 mg), VENVANSE (30, 50 ou 70 mg) ou placebo uma vez ao dia pela manhã por uma semana. Uma diferença significativa no comportamento do paciente, com base na média da avaliação do investigador dos escores de comportamento de Swanson, Kotkin, Agler, M.Flynn e Pelham (SKAMP) durante as 8 avaliações conduzidas em 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 e 12 horas após a dose, foi observada entre os pacientes que receberam VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo. O efeito do medicamento foi similar para todas as 8 sessões.

Os resultados dos dados clínicos disponíveis demonstraram que o tempo de início da ação é de 2 horas.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### Propriedades farmacodinâmicas

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dextroanfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente do trato gastrointestinal e convertida em dextroanfetamina, a qual é responsável pela atividade do fármaco.

As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não-catecolamina com atividade estimulante do sistema nervoso central. O modo de ação terapêutica no transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA) não é conhecido. Acredita-se que as anfetaminas bloqueiam a recaptação de norepinefrina e dopamina para o neurônio pré-sináptico e aumentam 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 conduzidos em pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com THDA.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com THDA, a  $T_{max}$  de dextroanfetamina foi aproximadamente 3,5 horas após a administração oral de dose única de 30 mg, 50 mg ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina após jejum noturno de 8 horas. A  $T_{max}$  de lisdexanfetamina foi aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear de dextroanfetamina após a administração oral de dose única de dimesilato de lisdexanfetamina foi estabelecida em intervalo de dose de 30 mg a 70 mg em crianças com idade de 6 a 12 anos.

Os valores de ASC e  $C_{max}$  normalizados para peso/dose foram iguais em meninas e meninos após dose única de 30-70 mg.

Os alimentos não afetam a AUC e a  $C_{max}$  da dextroanfetamina observadas em adultos saudáveis após administração oral de dose única de 70 mg de Venvanse cápsulas, porém prolonga o  $T_{max}$  em aproximadamente 1 hora (de 3,8 h em jejum para 4,7 h após uma refeição rica em gordura). Após 8 horas de jejum, as AUCs para dextroanfetamina após administração oral de dimesilato de lisdexanfetamina em solução e na forma de cápsulas intactas foram equivalentes.

#### • Metabolismo e excreção

Após a administração oral, a lisdexanfetamina é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal. A lisdexanfetamina é convertida em dextroanfetamina e L-lisina, provavelmente por metabolismo de primeira passagem intestinal ou hepática. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450. 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 foram recuperados na urina e apenas 0,3% foi recuperado nas fezes durante um período de 120 horas. Para a radioatividade recuperada na urina, 42% da dose eram relacionados à anfetamina, 25% ao ácido hipúrico e 2% à lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas de lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias, tornando-se, em geral, não quantificáveis em 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina é, em média, menos de uma hora em estudos de dimesilato de lisdexanfetamina em voluntários.

A dextroanfetamina é conhecida por inibir a monoaminoxidase. A capacidade da dextroanfetamina e de seus metabólitos de inibirem várias isoenzimas do citocromo P450 e outras enzimas não foi elucidada de forma adequada. Experimentos *in vitro* com microssomas humanos indicam inibição mínima da CYP2D6 pela anfetamina e inibição mínima da CYP1A2, 2D6 e 3A4 por um ou mais metabólitos, mas não há estudos de inibição da enzima P450 *in vivo*.

#### • Populações especiais

- **Idade:** A farmacocinética da dextroanfetamina é similar em pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) e adolescentes (idade 13 a 17 anos) com THDA e voluntários adultos saudáveis. Quaisquer diferenças na cinética observadas após a administração oral resultam das diferenças da dose em mg/kg.

- **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.

### Toxicidade não clínica

#### • Carcinogênese/Mutagênese e Prejuízo da fertilidade

Estudos de carcinogenicidade do dimesilato de lisdexanfetamina não foram realizados. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos nos quais d- e l-anfetamina (razão de enantiômero 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 ao teste de Ames de componentes de *E.coli* e *S.typhimurium* e no teste em linfoma de camundongo L5178Y/TK<sup>+</sup> *in vitro*.

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

- **Toxicologia animal**

A administração aguda de doses altas de anfetamina (d- ou d,l-) produziu efeitos neurotóxicos de longa duração, incluindo dano irreversível na fibra nervosa em roedores. A significância destes achados para humanos é desconhecida.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Arterioesclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipertireoidismo, sensibilidade conhecida ou reação de idiosincrasia 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 monoaminoxidase (podem ocorrer crises hipertensivas) (veja **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 Sérios

- **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 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, 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 **Contraindicações**).

- **Hipertensão e outras condições cardiovasculares**

Os medicamentos estimulantes causam um aumento modesto na pressão arterial média (cerca de 2-4 mm Hg) e na frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm) e, individualmente, pode haver aumentos maiores. Embora não seja esperado que as mudanças médias isoladas tenham consequência a curto prazo, todos os pacientes devem ser monitorados para mudanças 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 **Contraindicações**).

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

As crianças que estão sendo cogitadas para tratamento com medicamentos estimulantes devem ter histórico (incluindo avaliação de história familiar de morte súbita ou arritmias ventriculares) e exame físico criteriosos para avaliar a presença de doença cardíaca e devem ser submetidos à 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 à 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 THDA 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 história psiquiátrica detalhada, incluindo história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

- **Emergência 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 com placebo, tais sintomas ocorreram em cerca de 0,1% (4 pacientes com eventos entre 3482 expostos ao metilfenidato ou à anfetamina por várias semanas na dose usual) dos pacientes tratados com estimulantes comparado com zero em pacientes tratados com placebo.

- **Agressão**

Comportamento agressivo ou hostilidade são 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 THDA. Embora não haja evidência sistemática que os estimulantes causem comportamento agressivo ou hostilidade, os pacientes iniciando o tratamento de TDAH devem ser monitorados para o 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 prévias do EEG na ausência de convulsões e, muito raramente, em pacientes com história de convulsões e sem evidência prévia de convulsões 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 que as anfetaminas exacerbam os tiques motores e fônicos e a síndrome de Tourette. Portanto, a avaliação clínica para tiques e síndrome de Tourette deve preceder o uso de medicamentos estimulantes.

### Interrupção do crescimento a 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), sugere que crianças medicadas consistentemente (isto é, recebendo tratamento 7 dias por semana durante o ano todo) têm uma redução temporária da taxa de crescimento (em média, um total de 2 cm a menos na altura e 2,7 kg a menos no peso em 3 anos), sem evidência de rebote do crescimento durante este período de desenvolvimento. Em um estudo controlado de anfetamina (razão de 3:1 de enantiômero d- para l-) em adolescentes, a média de alteração do peso dentro das 4 semanas iniciais de tratamento em relação à linha de base foi - 0,5 kg e - 1,3 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 10 mg e 20 mg de anfetamina. Doses maiores foram associadas com maior perda de peso dentro das 4 semanas iniciais de tratamento. Em um estudo controlado de Venvanse em crianças com idade de 6 a 12 anos, a média da perda de peso após 4 semanas de tratamento em relação à linha de base foi -0,41 kg, - 0,86 kg e -1,13 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30 mg, 50 mg e 70 mg de

VENVANSE em comparação com 0,45 kg de ganho de peso para pacientes recebendo placebo. Doses maiores foram associadas a perda de peso maior com 4 semanas de tratamento. O acompanhamento cuidadoso do peso em crianças com idade de 6 a 12 anos que receberam VENVANSE por 12 meses sugere que crianças medicadas consistentemente (isto é, tratadas 7 dias por semana durante o ano todo) têm uma diminuição da taxa de crescimento, determinada pelo peso corporal e demonstrada por uma mudança média normalizada para idade e sexo em relação a linha de base, em percentil, de - 13,4 durante um ano (as médias dos percentis na linha de base e em 12 meses foram 60,6 e 47,2, respectivamente). Portanto, o crescimento deve ser monitorado durante o tratamento com estimulantes e pode ser necessário interromper o tratamento dos pacientes que não estiverem crescendo ou ganhando peso conforme esperado.

### **Prescrição e dispensação**

A menor quantidade possível de anfetamina deve ser prescrita ou dispensada de uma 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 com THDA e idade de 6 a 12 anos. VENVANSE não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos ou em adolescentes. Os efeitos das anfetaminas por tempo prolongado em crianças não foram bem estabelecidos. As anfetaminas não são recomendadas para uso em crianças com menos de 3 anos de idade.

Foi conduzido um estudo nos quais 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 em seres humanos, com base em mg/m<sup>2</sup>. Diminuições no consumo alimentar, ganho de peso corporal e comprimento craniocaudal relacionados à dose foram observados; após um período de recuperação de 4 semanas sem medicação, os pesos e os comprimentos craniocaudal apresentaram recuperação significativa em 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 em seres humanos com base em mg/m<sup>2</sup>). 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**

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com dimesilato de lisdexanfetamina. Foram realizados estudos com o metabólito ativo da lisdexanfetamina, dexanfetamina, isolado ou em combinação com a levanfetamina, conforme observado a seguir.

- **Efeitos teratogênicos**

Gravidez Categoria C

A anfetamina (razão de 3:1 de enantiômeros dextro e levo) não tem efeitos aparentes no desenvolvimento morfológico embriofetal ou sobrevivência quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante o período de organogênese em doses de até 6 e 16 mg/kg/dia, respectivamente. Malformações fetais e morte foram relatadas em camundongos após a administração parenteral de doses de 50 mg/kg/dia ou maiores de dexanfetamina durante a gestação. A administração destas doses também foi associada com toxicidade materna grave.

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

Não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. Houve um relato de deformidade óssea congênita grave, fístula traqueo-esofágica e atresia anal (associação de Vater) em um recém-nascido de uma mulher que tomou sulfato de dextroanfetamina com lovastatina durante o primeiro trimestre da gestação. As anfetaminas somente devem ser usadas durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

- **Efeitos não 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 demonstrada 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.

- **Estudos em seres humanos**

Em um estudo de tendência 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”, “Efeitos da anfetamina”, e “Efeitos Estimulantes” 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 nessas escalas que não eram estatisticamente distintas das respostas subjetivas positivas produzidas por 40 mg de dextroanfetamina oral de liberação imediata e 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” “Efeitos da benzedrina”, que foram maiores que para o placebo, mas menores que aquelas produzidas por dose equivalente (20 mg) de dextroanfetamina intravenosa.

- **Estudos em animais**

Em estudos em animais, o dimesilato de lisdexanfetamina produziu efeitos no comportamento qualitativamente similares àqueles do estimulante do SNC, dextroanfetamina. Em macacos treinados para auto-administrar cocaína, o dimesilato de lisdexanfetamina por via intravenosa manteve a auto-administração em taxa estatisticamente menor que a da cocaína, mas maior que a do placebo.

**Este medicamento pode causar doping.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

VENVANSE pode ser tomado com ou sem alimentos.

**Agentes que diminuem os níveis sanguíneos de anfetaminas**

- Agentes acidificantes da urina

Estes agentes (cloreto de amônio, fosfato ácido de sódio, etc.) aumentam a concentração de espécies ionizadas da molécula de anfetamina aumentando, assim, a excreção urinária.

- Tratamento com metenamina

A excreção urinária de anfetaminas é aumentada e a eficácia é reduzida por agentes acidificantes usados na terapia com metenamina.

**Agentes que aumentam os níveis sanguíneos de anfetaminas**

- Agentes alcalinizantes da urina

Estes agentes (acetazolamida, algumas tiazidas) aumentam a concentração de espécies não ionizadas da molécula de anfetamina diminuindo, assim, a excreção urinária.

- Inibidores da monoaminoxidase

Os antidepressivos IMAO, assim como um metabólito da furazolidona, retardam o metabolismo da anfetamina. Este retardo potencializa as anfetaminas, aumentando seu efeito sobre a liberação de norepinefrina e outras monoaminas das terminações nervosas adrenérgicas; isto pode causar cefaléias e outros sinais de crise hipertensiva. Uma variedade de efeitos neurológicos e hiperpirexia maligna podem ocorrer, algumas vezes com resultados fatais.

**Agentes cujos efeitos por ser reduzidos pelas anfetaminas**

- Bloqueadores adrenérgicos

Os bloqueadores adrenérgicos são inibidos pelas anfetaminas.

- Antihistamínicos

As anfetaminas podem cancelar o efeito sedativo dos antihistamínicos.

- Antihipertensivos

As anfetaminas podem antagonizar o efeito hipotensor dos antihipertensivos.

- Alcalóides de veratrum

As anfetaminas inibem o efeito hipotensor dos alcalóides de veratrum.

- Etosuximida

As anfetaminas podem retardar a absorção intestinal da etosuximida.

**Agentes cujos efeitos podem ser potencializados pelas anfetaminas**

- Antidepressivos tricíclicos

As anfetaminas podem aumentar a atividade dos antidepressivos tricíclicos ou agentes simpatomiméticos; dexanfetamina com desipramina ou protriptilina e, possivelmente outros tricíclicos, causam aumentos acentuados e prolongados na concentração de dexanfetamina no cérebro; efeitos cardiovasculares podem ser potencializados.

- Meperidina

As anfetaminas potencializam o efeito analgésico da meperidina.

- Fenobarbital

As anfetaminas podem retardar a absorção intestinal de fenobarbital; a administração concomitante de fenobarbital pode produzir uma ação anticonvulsivante sinérgica.

- Fenitoína

As anfetaminas podem retardar a absorção intestinal de fenitoína; a administração concomitante de fenitoína pode produzir uma ação anticonvulsivante sinérgica.

**Agentes que podem reduzir os efeitos das anfetaminas**

- Clorpromazina

A clorpromazina bloqueia os receptores de dopamina e norepinefrina inibindo, portanto, os efeitos de estimulação central das anfetaminas e pode ser usada para tratar envenenamento por anfetamina.

- Haloperidol

O haloperidol bloqueia os receptores de dopamina inibindo, portanto, os efeitos de estimulação central das anfetaminas.

- Carbonato de lítio

Os efeitos anorexígenos e estimulantes das anfetaminas podem ser inibidos pelo carbonato de lítio.

**Agentes que podem potencializar os efeitos das anfetaminas**

- Norepinefrina

As anfetaminas aumentam o efeito adrenérgico da norepinefrina.

- Superdose de propoxifeno

Em casos de dose excessiva de propoxifeno, o estímulo do SNC pela anfetamina é potencializado e podem ocorrer convulsões fatais.

**Interações com exames laboratoriais**

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

## 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 da 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.**

**Aparência:** as cápsulas de VENVANSE são de cores diferentes de acordo com a concentração de 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 ou superior a 12 anos.

VENVANSE deve ser tomado pela manhã. A tomada na parte da tarde 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 o seu conteúdo dissolvido em um copo com água. A solução deve ser consumida imediatamente e não deve ser guardada. A dose de uma única cápsula não deve ser dividida. O conteúdo total da cápsula deve ser tomado e os pacientes não devem tomar mais de uma cápsula por dia.

Quando possível, a administração do medicamento deve ser interrompida ocasionalmente para determinar se há recorrência suficiente de sintomas comportamentais para exigir a continuação do tratamento.

### Posologia

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

Em crianças com idade de 6 a 12 anos que estão iniciando o tratamento pela primeira vez ou mudando de outra medicação, 30 mg uma vez ao dia pela manhã é a dose recomendada. Se, a critério do médico, a dose for aumentada acima de 30 mg/dia, a dose diária deve ser ajustada em aumentos de 10 mg ou 20 mg em intervalos aproximados de uma semana. A dose máxima recomendada é 70 mg/dia; doses de VENVANSE acima de 70 mg/dia não foram estudadas.

### Uso por tempo prolongado

A efetividade de VENVANSE em uso por tempo prolongado, isto é, por mais de quatro semanas, não foi avaliada de forma sistemática em estudos controlados. Portanto, 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

O programa de desenvolvimento pré-comercialização de VENVANSE incluiu exposições em um total de 762 participantes de estudos clínicos (348 pacientes pediátricos, 358 pacientes adultos e 56 voluntários sadios adultos). Entre eles, 348 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) foram avaliados em dois estudos clínicos controlados (um de grupo paralelo e um cruzado), um estudo de extensão aberto e um estudo de farmacologia clínica de dose única. A informação incluída neste item é baseada em dados de estudos clínicos controlados, de grupo paralelo, de 4 semanas de duração, em pacientes pediátricos com THDA. As reações adversas foram avaliadas pela coleta de eventos adversos, resultados de exames físicos, sinais vitais, pesos, exames laboratoriais e ECGs.

As reações adversas durante a exposição foram obtidas primariamente por investigação geral e registradas pelos investigadores clínicos usando terminologia de sua própria escolha. Consequentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que experimentaram reações adversas sem primeiro agrupar os tipos similares de reações em um número menor de categorias de reações padronizadas. Nas tabelas e listas a seguir foi usada a terminologia do MedDRA para classificar as reações adversas relatadas.

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

- **Reações adversas associadas com a descontinuação do tratamento em estudos clínicos**

No estudo pediátrico controlado (idade de 6 a 12 anos), 10% (21/28) dos pacientes tratados com VENVANSE descontinuaram devido a reações adversas em comparação com 1% (1/72) dos que receberam placebo. Os eventos adversos mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento e que foram considerados relacionados ao fármaco (isto é, levando à descontinuação em pelo menos 1% dos pacientes tratados com VENVANSE e em frequência de pelo menos o dobro daquela do placebo) foram critérios de voltagem do EEG para hipertrofia ventricular, tique, vômito, hiperatividade psicomotora, insônia e erupção cutânea (2/218 cada um; 1%).

- **Reações adversas que ocorreram com incidência de  $\geq 2\%$  entre os pacientes tratados com VENVANSE em estudos clínicos**

As reações adversas relatadas nos estudos controlados em crianças tratadas com VENVANSE ou placebo são apresentados na Tabela 1 a seguir. O prescritor deve estar ciente que estes números não podem ser usados para prever a incidência de reações adversas no curso da prática médica usual, onde as características dos pacientes e outros fatores diferem daqueles que prevaleceram nos estudos clínicos. De forma similar, as frequências citadas não podem ser comparadas com os números obtidos de outras investigações clínicas envolvendo diferentes usos do tratamento e investigadores. Entretanto, os números citados fornecem ao médico prescritor alguma base para estimar a contribuição relativa do fármaco e fatores não relacionados ao fármaco para a taxa de incidência de reação adversa na população estudada.

<b>Tabela 1: Reações Adversas Relatadas por <math>\geq 2\%</math> dos Pacientes Pediátricos Tomando VENVANSE em Estudo Clínico de 4 Semanas</b>			
<b>Sistema corporal</b>	<b>Termo Preferido</b>	<b>VENVANSE (n=218)</b>	<b>Placebo (n=72)</b>
Distúrbios Gastrointestinais	Dor no abdômen superior	12%	6%
	Vômito	9%	4%
	Náusea	6%	3%
	Boca seca	5%	0%
Distúrbio Geral e Condições no local de administração	Pirexia	2%	1%
Investigações	Peso diminuído	9%	1%
Metabolismo e Nutrição	Apetite diminuído	39%	4%
Transtornos do Sistema Nervoso	Vertigem	5%	0%
Transtornos Psiquiátricos	Insônia	19%	3%
	Irritabilidade	10%	0%
	Insônia inicial	4%	0%
	Labilidade afetiva	3%	0%
	Tique	2%	0%
Distúrbio da Pele e do Tecido Subcutâneo	Erupção cutânea	3%	0%

Nota: Esta tabela inclui aquelas reações para as quais a incidência em pacientes tomando VENVANSE é de pelo menos o dobro da incidência em pacientes tomando placebo.

Adicionalmente, as seguintes reações adversas foram observadas em pacientes pediátricos utilizando Venvanse nos estudos clínicos:

**Desordens do Sistema Imunológico:**

*Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )*

Hipersensibilidade

**Desordens metabólicas e de nutrição**

*Comuns ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )*

Anorexia

**Desordens Psiquiátricas**

*Comuns ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ )*

Agitação, agressão, hiperatividade psicomotora

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Depressão, disforia e logorreia

**Desordens do sistema nervoso**

Muito comuns ( $\geq 10\%$ )  
Cefaleia

**Distúrbios visuais**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Visão borrada, midríase

**Desordens cardíacas**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Taquicardia, palpitações

**Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Dispneia

**Desordens gastrintestinais**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Diarreia

**Desordens gerais e condições no local da administração**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Sentir-se nervoso

**Investigações**

Incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ )  
Aumento da pressão arterial

**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

Distúrbios visuais

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

Distúrbio do Sistema Nervoso: convulsão, discinesia, inquietação, tremor

Transtornos psiquiátricos: episódios psicóticos, episódios maníacos, alucinação, ansiedade, euforia.

Distúrbio da Pele e Tecido Subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária, hiperidrose.

**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.

**Gastrintestinal:** boca seca, gosto desagradável, diarreia, constipação, outros transtornos gastrintestinais.

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

pelelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://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 idiosincrásica em doses baixas.

##### Sintomas

As manifestações de superdose aguda de 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 gastrintestinais 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 largamente sintomática e inclui lavagem gástrica e administração de carvão ativado, administração de um catártico e sedação. A experiência com hemodiálise ou diálise peritoneal é inadequada para permitir qualquer recomendação. A acidificação da urina aumenta a excreção da anfetamina, mas acredita-se que aumente o risco de insuficiência renal aguda se mioglobinúria estiver presente. Se hipotensão aguda séria complicar a superdose de anfetamina, a administração intravenosa de fentolamina tem sido sugerida. Entretanto, uma queda gradual da pressão arterial resultará 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.

A liberação prolongada de VENVANSE no organismo deve ser considerada ao se tratar pacientes com superdose.

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

#### DIZERES LEGAIS

**Registro MS** – 1.6979.0004

**Farmacêutico Responsável:** Paulo Rogerio Martin Giaquinto  
CRF-SP: 18.604

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  
SAC 0800-773-8880  
[www.shire.com.br](http://www.shire.com.br)

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.  
2110 East Galbraith Road  
Cincinnati, Ohio, EUA

Ou

Shire Pharmaceuticals Inc  
11200 Gundry Lane  
Owing Mills, Maryland, EUA

Embalado por

Sharp Packaging Systems, Inc  
7451 Keebler Way  
Allentown, Pensilvânia, EUA

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica**  
**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/julho/2010**

