



  
**Juneve**<sup>®</sup>  
dimesilato de lisdexanfetamina

MONOGRAFIA  
DO PRODUTO



MONOGRAFIA DO PRODUTO



Juneve<sup>®</sup>  
dimesilato de lisdexanfetamina

CONTRA CAPA

Cápsulas duras de 30 mg, 50 mg, 70 mg

Estimulante do Sistema Nervoso Central

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.  
Av das Nações Unidas, 14401 – Torre Jequitiba - 11º andar  
Vila Gertrudes - SÃO PAULO-SP - CEP 04794-000  
Shire is now part of Takeda

Data de preparação:  
Julho de 2020

## ÍNDICE

<b>PARTE I: INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE</b> .....	<b>06</b>
RESUMO DAS INFORMAÇÕES DO PRODUTO .....	07
INDICAÇÕES.....	07
CONTRAINDICAÇÕES .....	08
ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.....	08
REAÇÕES ADVERSAS .....	11
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS .....	16
POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO .....	17
SUPERDOSE.....	17
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.....	18
CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.....	20
FORMAS FARMACÊUTICAS, COMPOSIÇÃO E EMBALAGEM .....	20
<b>PARTE II: INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS</b> .....	<b>21</b>
INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS .....	22
ENSAIOS CLÍNICOS .....	22
REFERÊNCIAS .....	34



## PARTE 1 INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE



### RESUMO DAS INFORMAÇÕES DO PRODUTO

Via de administração	Forma farmacêutica / dosagem
oral	Cápsulas duras de 30mg, 50 mg, 70 mg

### INDICAÇÕES

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

#### 1.1 Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH)

JUNEVE 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 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) 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.

Necessidade de programa de tratamento abrangente

JUNEVE 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.

#### 1.2 Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos

JUNEVE é indicado para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

## CONTRAINDICAÇÕES<sup>26</sup>

**JUNEVE** 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 Interações medicamentosas).

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<sup>26</sup>

### 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.

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.

#### • 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.

#### • 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 eletroencefalograma (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.

#### Interrupção do crescimento

Estimulantes do sistema nervoso central têm sido associados a perda de peso e redução da taxa de crescimento em pacientes pediátricos.

Acompanhe de perto o crescimento (peso e altura) de pacientes pediátricos tratados com estimulantes do SNC, incluindo JUNEVE. 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. JUNEVE deve ser usado com cautela em pacientes que usam outros fármacos simpatomiméticos.

#### Uso em idosos

JUNEVE não foi estudado na em pacientes idosos (pacientes com mais de 55 anos).

#### Uso em crianças

##### Crianças e Adolescentes com TCA

Segurança e eficácia de JUNEVE não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos de idade com TCA. Não foram conduzidos estudos clínicos com JUNEVE em pacientes nesta faixa etária com TCA.

## Crianças com TDAH

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em pacientes pediátricos (menores de 6 anos de idade) com TDAH.

## Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes precisam verificar como o JUNEVE irá afeta-los, antes de iniciar uma atividade como dirigir ou operar máquinas, pois o JUNEVE pode prejudicar a habilidade de realizar essas atividades.

## Gravidez

Não são conhecidos os efeitos de JUNEVE no trabalho de parto e parto em humanos.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. JUNEVE somente deve ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

### Categoria C de risco na gravidez

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

## Amamentação

As anfetaminas são excretadas no leite humano. JUNEVE somente deve ser usado durante a amamentação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o bebê.

## 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 significante.

## Insuficiência Renal

Devido ao clearance reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise.

A lisdexanfetamina e a dextroanfetamina não são dialisáveis.

## Abuso e dependência

As anfetaminas têm sido alvo de extenso uso abusivo. O abuso pode levar à tolerância e dependência psicológica com diferentes graus de comportamento anormal. Os sintomas de abuso de anfetaminas podem incluir dermatoses, insônia, irritabilidade, hiperatividade, labilidade emocional e psicose. Foram relatados sintomas de abstinência como fadiga e depressão.

Em um estudo de potencial de abuso, quando doses orais equivalentes de 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina e 40 mg de sulfato de dexanfetamina 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 dexanfetamina 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 dexanfetamina 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 dexanfetamina intravenosa.

Este medicamento pode causar doping.

## REAÇÕES ADVERSAS<sup>26</sup>

Reações adversas observadas no tratamento com JUNEVE refletem principalmente os efeitos colaterais comumente associados ao uso de anfetaminas. As tabelas abaixo apresentam todas as reações adversas com base em todas as informações de segurança disponíveis.

Categorias de incidência:

Muito comum: ≥10%; Comum: ≥1% e <10%; Incomum: ≥0,1% e <1%; Raro: ≥0,01% e <0,1%; Muito raro: <0,01%. Incidência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis (derivados de relatos espontâneos pós-comercialização).

As taxas de incidência foram calculadas a partir dos estudos de fase 2-4, duplo-cegos, controlados por placebo, agrupados de THDA: Crianças (n=428), Adolescentes (n=714) e Adultos (n=497).

### Distúrbios do Sistema Imunológico

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação anafilática	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum

### Distúrbios de Nutrição e Metabolismo

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum

### Transtornos Psiquiátricos

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Insônia	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Agitação	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Incomum
Ansiedade	Comum	Comum	Incomum	Comum
Logorreia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Diminuição da libido	Comum	Incidência não conhecida	Não aplicável	Incomum
Depressão	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Tique	Incomum	Incomum	Comum	Incomum
Labilidade emocional	Comum	Incomum	Comum	Comum

Disforia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Euforia	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida	Incomum
Hiperatividade psicomotora	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Bruxismo	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Dermatilomania	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Episódios psicóticos	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Mania	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Alucinação	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida
Agressão	Incidência não conhecida	Incomum	Comum	Incidência não conhecida

#### Distúrbios do Sistema Nervoso

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor de cabeça	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum
Inquietação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Tremor	Comum	Comum	Incomum	Comum
Sonolência	Incomum	Comum	Comum	Incomum
Convulsão	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Discinesia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Disgeusia	Incomum	Incomum	Incomum	Comum

#### Distúrbios Visuais

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Visão turva	Incomum	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum
Midríase	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida
Diplopia	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

#### Distúrbios Cardíacos

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Taquicardia	Comum	Comum	Comum	Comum
Palpitação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Cardiomiopatia	Incidência não conhecida	Incomum	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

#### Distúrbios Vasculares

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Fenômeno de Raynaud	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum

#### Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dispneia	Comum	Comum	Incomum	Incomum

#### Distúrbios Gastrointestinais

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Boca seca	Muito comum	Comum	Comum	Muito comum
Diarreia	Comum	Comum	Comum	Comum
Constipação	Comum	Incomum	Comum	Comum
Dor abdominal superior	Comum	Comum	Muito comum	Comum
Náusea	Comum	Comum	Comum	Comum
Vômito	Incomum	Comum	Comum	Comum

### Distúrbios Hepatobiliares

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hepatite eosinofílica	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

### Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hiperidrose	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Urticária	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Erupção cutânea	Incomum	Incomum	Comum	Comum
Angioedema	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Síndrom de Stevens-Johnson	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

### Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor no peito	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Irritabilidade	Comum	Comum	Comum	Comum
Fadiga	Comum	Comum	Comum	Comum
Sentir-se trêmulo	Comum	Comum	Incomum	Comum
Pirexia	Incomum	Comum	Comum	Incomum

### Investigações

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Aumento da pressão arterial	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Redução de peso	Comum	Muito comum	Muito comum	Comum

### Distúrbios do Sistema Reprodutor e da Mama

	TDAH			TCA
	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Disfunção erétil	Comum	Incomum	Não aplicável	Comum

### Alterações de peso em adultos com TCA

Nos dois estudos fase 3 controlados em adultos após o tratamento com 50 mg e 70 mg de JUNEVE, a média da perda de peso após 12 semanas foi 5,8 quilogramas para pacientes que receberam JUNEVE (IMC médio basal 33,8 kg/m<sup>2</sup>, peso médio basal de 94,5 kg), em comparação com uma alteração média de peso de 0,0 quilograma para pacientes que receberam placebo (IMC médio basal 33,2 kg/m<sup>2</sup>, peso médio basal de 92,9 kg); nenhum participante da pesquisa em tratamento ativo deslocou-se para a uma categoria de IMC de abaixo do peso (menos que 18,5 kg/m<sup>2</sup>). Os dados de peso de estudos controlados de longo prazo (maior que 12 semanas) com JUNEVE não estão disponíveis.

### Supressão do crescimento em pacientes pediátricos com TDAH

#### 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 à 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 JUNEVE 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, -1,94 kg e -2,16 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de JUNEVE, comparado ao ganho de 0,90 kg nos pacientes recebendo placebo.

O monitoramento cuidadoso de crianças e adolescentes, que receberam JUNEVE 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 gênero em relação à 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 gênero em relação à linha de base, em percentil, foi de -6,5 durante um ano (veja Advertências e precauções).

Em crianças e adolescentes (6-17 anos) que receberam JUNEVE durante dois anos, o monitoramento metódico do peso sugeriu que o medicamento consistente (isto é, tratamento para 7 dias por semana durante dois anos) resultou em um atraso do crescimento conforme medido pelo peso corporal. Em crianças e adolescentes, as médias dos percentis de peso e desvio padrão (DP) no período basal (n=314) e 24 meses (semana 104, n=189) foram de 65,4 (DP 27,11) e de 48,2 (DP 29,94), respectivamente. A variação média normalizada por idade e sexo a partir do período basal em percentil durante 2 anos foi -16,9 (DP 17,33).

#### Crescimento a longo prazo

Dados controlados de peso e altura com o uso prolongado de JUNEVE 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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.arvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.arvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<sup>26</sup>

### 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 microssomais 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 JUNEVE

Guanfacina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de guanfacina de liberação prolongada (4 mg) em conjunto com JUNEVE (50 mg) causou aumento de 19% na da concentração máxima da guanfacina no plasma, enquanto que a exposição (ASC) 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 JUNEVE.

Venlafaxina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, 225 mg de venlafaxina de liberação prolongada, um substrato da enzima CYP2D6, foram administrados concomitantemente com JUNEVE 70 mg. Essa combinação reduziu em 9% a  $C_{max}$  e em 17% a ASC do metabólito ativo primário o-desmetilvenlafaxina e gerou um aumento de 10% na  $C_{max}$  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 d-anfetamina após a coadministração de venlafaxina de liberação prolongada e JUNEVE. JUNEVE (d-anfetamina) pode ser um inibidor fraco de CYP2D6. A lisdexanfetamina não possui efeito na ASC e na  $C_{max}$  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 JUNEVE 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.

### Fármacos serotoninérgicos

A síndrome serotoninérgica ocorreu raramente com o uso de anfetaminas, como JUNEVE, quando administradas em associação com fármacos serotoninérgicos, incluindo Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). A síndrome também foi relatada em overdose de anfetaminas, incluindo JUNEVE.

### 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

JUNEVE pode ser tomado com ou sem alimentos.

## POSOLOGIA E MODO DE USAR<sup>26</sup>

### Método de Administração

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

JUNEVE pode ser tomado com ou sem alimentos.

As cápsulas de JUNEVE 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.

### Tratamento do TCA em adultos

A dose de titulação inicial é de 30 mg/dia a ser ajustada em incrementos de 20 mg em intervalos aproximados de 1 semana até atingir a dose recomendada de 50 mg/dia ou de 70 mg/dia. A titulação da dose até a obtenção da dose ótima deve ser guiada pelos resultados clínicos, não ultrapassando uma dose máxima de 70 mg/dia.

### Tratamento do TDAH

JUNEVE não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos e em adultos com idade superior a 55 anos.

A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade terapêutica e a resposta do paciente. JUNEVE 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 JUNEVE acima de 70 mg/dia não foram estudadas. Em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise.

### Manutenção / Tratamento de longa duração do TDAH

Em geral, é consenso que o tratamento farmacológico para TDAH pode ser necessário por períodos prolongados. O benefício da manutenção da terapia com JUNEVE, 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.

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

## SUPERDOSE<sup>26</sup>

A resposta individual do paciente às anfetaminas varia amplamente. Sintomas tóxicos podem ocorrer idiossincriticamente em doses baixas.

### Sintomas

As manifestações de superdosagem aguda com anfetaminas incluem inquietação, tremor, hiperreflexia, respiração rápida, confusão, agressão, alucinações, estados de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise. Fadiga e depressão geralmente acompanham a estimulação do sistema nervoso central. Os efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia e cólicas abdominais. A intoxicação fatal é geralmente 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 mioglobinúria 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 JUNEVE deve ser considerado ao se tratar pacientes com superdose.

Lisdexanfetamina e *d*-anfetamina não são dialisáveis.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<sup>26</sup>

### Propriedades farmacodinâmicas

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da *d*-anfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente a partir do trato gastrointestinal e hidrolizada primariamente nas células do sangue à *d*-anfetamina, 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 *d*-anfetamina 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 gastrintestinal, devido a suas propriedades físico-químicas. Ademais, um estudo *in vitro* sugere que a absorção seja mediada pelo transportador de alta capacidade PEPT1.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com TDAH, o  $T_{\text{máx}}$  de *d*-anfetamina 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  $T_{\text{máx}}$  da lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear da *d*-anfetamina, 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 *d*-anfetamina 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 área sob a curva (ASC) e a  $C_{\text{máx}}$  da *d*-anfetamina em adultos saudáveis após administração oral de dose única de 70 mg de JUNEVE cápsulas, porém prolongam o  $T_{\text{máx}}$  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 *d*-anfetamina, após administração oral de dimesilato de lisdexanfetamina em solução e na forma de cápsulas intactas, foram equivalentes.

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

#### • Distribuição

Não ocorre acúmulo de *d*-anfetamina 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 *d*-anfetamina 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  $\alpha$  ou  $\beta$  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 a CYP2D6 está envolvida 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 *d*-anfetamina, conforme avaliada pelo clearance, é similar em pacientes pediátricos (de 6 a 12 anos) e adolescentes (de 13 a 17 anos) com TDAH, e voluntários adultos saudáveis após a correção do peso corporal.

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  $\geq 75$  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).

- **Gênero:** A exposição sistêmica à *d*-anfetamina 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:** 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 m<sup>2</sup>).

### Toxicidade não clínica

#### • Gravidez

O dimesilato de lisdexanfetamina aparentemente não possui efeitos no desenvolvimento ou mortalidade embrionária quando administrado oralmente a 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 a crianças, e 5,5 e 33 vezes em adultos, respectivamente, considerando a dose máxima de 70 mg/dia e a superfície corporal em mg/m<sup>2</sup>.

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 comportamentais relatados incluem déficits de aprendizado e de memória, atividade locomotora alterada e mudanças na função sexual. Estudos similares não foram conduzidos com JUNEVE.

#### • 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.

## CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<sup>26</sup>

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

O prazo de validade de JUNEVE 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 JUNEVE são de cores diferentes de acordo com a concentração do princípio ativo:

**JUNEVE 30 mg:** corpo branco e tampa laranja, com as inscrições "S489" e "30 mg" em tinta preta;

**JUNEVE 50 mg:** corpo branco e tampa azul, com as inscrições "S489" e "50 mg" em tinta preta;

**JUNEVE 70 mg:** corpo azul e tampa laranja, com as inscrições "S489" e "70 mg" em tinta preta.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## FORMAS FARMACÊUTICAS, COMPOSIÇÃO E EMBALAGEM

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

### COMPOSIÇÃO

**JUNEVE 30 mg:** cada cápsula dura 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 vermelho de eritrosina dissódica (FD&C Red nº 3) e amarelo crepúsculo (FD&C Yellow nº 6).

**JUNEVE 50 mg:** cada cápsula dura 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 azul brilhante (FD&C Blue nº 1).

**JUNEVE 70 mg:** cada cápsula dura 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 azul brilhante (FD&C Blue nº 1), vermelho de eritrosina dissódica (FD&C Red nº 3) e amarelo crepúsculo (FD&C Yellow nº 6).

As cápsulas duras de JUNEVE contém gelatina derivada de origem bovina e/ou porcina.



Juneve<sup>®</sup>  
dimesilato de lisdexanfetamina

## PARTE 2 INFORMAÇÕES CIENTÍFICAS

## INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

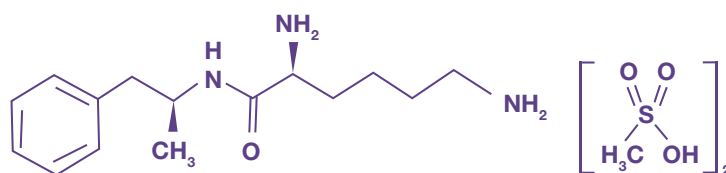
### Princípio Ativo<sup>23</sup>

Nome próprio: dimesilato de lisdexanfetamina

Nome químico: Dimetanossulfonato de (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-metil-2-feniletil]hexanamida

Fórmula molecular e massa molecular: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O•(CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S)<sub>2</sub> 455,60

Fórmula estrutural:



Propriedades físico-químicas: Pó branco a esbranquiçado, altamente solúvel em água.

## ENSAIOS CLÍNICOS

### Transtorno de compulsão alimentar (TCA)

#### Resultados do Estudo (TCA)

A eficácia do JUNEVE no tratamento do TCA foi demonstrada em dois estudos de 12 semanas randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, controlados por placebo e de otimização da dose em adultos com idades entre os 18 e os 55 anos com TCA moderado a grave (Estudo SPD489-343: N = 374, Estudo SPD489-344: N = 350). Um diagnóstico de TCA foi confirmado usando os critérios do DSM-IV para TCA. O requisito de TCA moderado a grave foi baseado na ocorrência de pelo menos três dias com episódios de compulsão por semana (conforme avaliado por duas semanas antes da visita inicial) e um escore de Gravidade de Impressão Clínica Global (CGI-S)  $\geq$  4 na visita basal. Para ambos os estudos, um dia de compulsão foi definido como um dia com pelo menos um episódio de compulsão, conforme determinado a partir do diário de compulsão do indivíduo e confirmado pelo clínico.<sup>24,25</sup>

Os critérios de exclusão relacionados à segurança CV incluíram hipertensão moderada ou grave, diabetes e doenças cardiovasculares, de modo que a obesidade e o tabagismo eram fatores de risco CV admissíveis. Distúrbios psiquiátricos comórbidos do Eixo I ou Eixo II que foram controlados com medicamentos proibidos ou não controlados e associados a sintomas significativos foram excluídos. Permitiu-se a psicoterapia (por exemplo, psicoterapia de suporte, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal) ou suporte para perda de peso (por exemplo, Vigilantes do Peso) para o TCA que começou  $\geq$  3 meses antes da visita de triagem, mas a iniciação ou mudança durante o estudo foi proibida; 9 pacientes (6 recebendo placebo e 3 recebendo medicamento) estavam recebendo psicoterapia para TCA no momento do consentimento informado. A maioria dos pacientes eram mulheres (87%), brancos (75%) e recrutados em centros nos EUA (cerca de 90%).<sup>24,25</sup>

Ambos os estudos de 12 semanas consistiram em um período de otimização de dose de 4 semanas e um período de manutenção de dose de 8 semanas. Durante a otimização da dose, os indivíduos designados para JUNEVE iniciaram o tratamento na dose de titulação de 30 mg/dia e, após 1 semana de tratamento, foram subsequentemente titulados para 50 mg/dia. Aumentos adicionais para 70 mg/dia foram feitos conforme tolerados e clinicamente indicados. Após o período de otimização da dose, os indivíduos continuaram com a dose otimizada durante o período de manutenção da dose.<sup>24,25</sup>

O resultado primário de eficácia para os dois estudos foi definido como a alteração da média MQ a partir da linha basal na Semana 11/12 no número de dias de compulsão por semana. A linha basal é definida como a média semanal do número de dias de compulsão por semana nos 14 dias anteriores à visita da linha basal.<sup>24,25</sup>

Com base na análise por MMR por protocolo, os indivíduos de ambos os estudos que receberam JUNEVE tiveram uma redução estatística e significativamente maior em relação aos valores basais em comparação com o placebo no número médio de dias de compulsão por semana nas Semanas 11/12.<sup>24,25</sup>

Tabela 11 - Resumo dos Resultados da Eficácia Primária no TCA

Nº do Estudo	Grupo de Tratamento	Medida de Eficácia Primária: Dias de Compulsão por Semana na Semana 12		
		Escore Médio na Linha Basal (DP)	Alteração da Média MQ a Partir da Linha Basal (EP)	Diferença com Subtração do Placebo (IC de 95%)
SPD489-343	JUNEVE (50 ou 70 mg/dia)*	4,79 (1,27)	-3,87 (0,12)	-1,35 (-1,70, -1,01)
	Placebo	4,60 (1,21)	-2,51 (0,13)	--
SPD489-344	JUNEVE (50 ou 70 mg/dia)*	4,66 (1,27)	-3,92 (0,14)	-1,66 (-2,04, -1,28)
	Placebo	4,82 (1,42)	-2,26 (0,14)	--

DP, desvio padrão; SE, erro padrão; Média MQ: média dos mínimos quadrados; IC, intervalo de confiança.

a Diferença (medicamento menos placebo) na alteração média dos mínimos quadrados a partir da linha basal.

\* Doses estatística e significativamente superiores ao placebo.

Além disso, os participantes do JUNEVE apresentaram maior melhora em comparação com o placebo em desfechos secundários importantes, com maior proporção de indivíduos classificados como melhorados na escala de avaliação do CGI-I, maior proporção de indivíduos com cessação da compulsão em 4 semanas e maior redução dos sintomas de compulsão alimentar obsessiva / compulsiva medidos pelo escore total de Escala Obsessiva Compulsiva de Yale-Brown Modificada para Compulsão Alimentar (Y-BOCS-BE) em ambos os estudos.<sup>24,25</sup>

#### Estudo randomizado de retirada<sup>32</sup>

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado com desenho de retirada foi conduzido para avaliar a manutenção da eficácia baseada no tempo até a recidiva entre JUNEVE e placebo em adultos com idades entre os 18 e os 55 anos (n = 267) com TCA moderado a grave (Diagnóstico DSM-IV-TR), que na linha basal relataram 3 ou mais dias de compulsão alimentar por semana durante cada uma das 2 semanas anteriores à linha basal, e apresentavam uma pontuação no CGI-S de 4 ou mais.<sup>32</sup>

Os critérios de exclusão e o uso de psicoterapia ou suporte para perda de peso neste estudo foram os descritos acima para os estudos pivotais. Dois pacientes estavam recebendo psicoterapia para o TCA no momento do consentimento informado. A maioria dos pacientes eram mulheres (87%), brancos (84%) e recrutados em centros nos EUA (cerca de 80%).<sup>32</sup>

A fase de tratamento aberto de 12 semanas consistiu em 4 semanas de otimização da dose e 8 semanas de manutenção da dose. Os indivíduos iniciaram o tratamento na dose de titulação de 30 mg/dia por 1 semana de tratamento, e foram subsequentemente titulados para 50 mg/dia na segunda semana. Aumentos adicionais para 70 mg/dia foram feitos conforme tolerados e clinicamente indicados. Se, no final da terceira semana de otimização da dose, o nível de dose de 70 mg não fosse tolerado, o indivíduo poderia ser titulado de volta para 50 mg; nenhum ajuste de dose adicional foi permitido após esse período. Durante a fase randomizada de abstinência, os pacientes receberam JUNEVE (n = 137) ou placebo (n = 138), no mesmo nível de dose otimizada que no final da fase aberta (50 ou 70 mg/dia), por até 26 semanas.<sup>32</sup>

Os pacientes que tinham respondido ao JUNEVE nas 12 semanas anteriores da fase de tratamento aberto foram aleatorizados para a continuação do JUNEVE ou placebo até um máximo de 26 semanas de observação quanto a recidiva. A resposta na fase aberta foi definida como 1 ou menos dias de compulsão por semana durante quatro semanas consecutivas antes da última visita no final da fase aberta de 12 semanas e um escore CGI-S de 2 ou menos na mesma visita. Recidiva durante a fase duplo-cega foi definido como dois ou mais dias de compulsão por semana durante duas semanas consecutivas (14 dias) antes de qualquer visita e um aumento no escore CGI-S de 2 ou mais pontos em comparação com a linha basal de retirada randomizada.<sup>32</sup>



O JUNEVE foi superior ao placebo, conforme medido pelo tempo até a recidiva, o resultado primário de eficácia. No final da fase randomizada de retirada, o grupo que continuou recebendo JUNEVE apresentou uma proporção menor de recidiva (5/136, 3,7%) em comparação com o grupo de placebo (42/131, 32,1%). A proporção de pacientes que completaram a fase randomizada de retirada do estudo (ou seja, não apresentaram recidiva nem descontinuaram por outros motivos) foi de 74,5% (102/137) no grupo de JUNEVE, em comparação com 36,2% (50/138) no grupo de placebo.<sup>32</sup>

### Estudos sobre abuso e dependência de drogas<sup>33</sup>

Em um estudo de responsabilidade de abuso humano, quando doses orais equivalentes de 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina e 40 mg de sulfato de d-anfetamina de liberação imediata foram administradas a indivíduos com histórico de abuso de drogas, 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziu respostas subjetivas em uma escala de "Efeitos de Gosto por Droga" (desfecho primário) que foram significativamente menores do que com 40 mg de d-anfetamina de liberação imediata. No entanto, a administração oral de 150 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziu aumentos nas respostas subjetivas positivas nessa escala que foram estatisticamente indistinguíveis das respostas subjetivas positivas produzidas por 40 mg de d-anfetamina oral de liberação imediata e 200 mg de dietilpropiona.<sup>33</sup>

A administração intravenosa de 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina a indivíduos com histórico de abuso de drogas produziu respostas subjetivas positivas em escalas que mediram "Gosto por Droga", "Euforia", "Efeitos de Anfetamina" e "Efeitos de Benzedrina" que não foram significativamente diferentes do placebo. A administração de uma dose de 20 mg de d-anfetamina intravenosa produziu respostas subjetivas positivas significativas nessas escalas.<sup>33</sup>

### Estudos de Eficácia - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

#### Demografia e Desenho do Estudo

**Tabela 5 - Resumo dos dados demográficos dos pacientes para estudos clínicos em TDAH**

Nº do Estudo	Desenho do Estudo	Dosagem, via de administração e duração	Indivíduos do estudo (n=número)	Idade média (intervalo)	Gênero
NRP104. 301 <sup>27</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo realizado em crianças com idades entre os 6 e os 12 anos que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH (tipo combinado ou tipo hiperativo-impulsivo).	Os pacientes foram randomizados a grupos de tratamento com dose fixa que receberam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de JUNEVE ou placebo uma vez ao dia pela manhã durante quatro semanas.	n = 285	9,0 anos (6 a 12)	Masculino: 69,1% Feminino: 30,9%
NRP104. 201 <sup>28</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por medicamento e placebo, de multidoses, cruzado com 3 períodos e 3 tratamentos em crianças com idades entre os 6 e os 12 anos que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH (tipo combinado ou tipo hiperativo-impulsivo) realizado em laboratório configurado como sala de aula.	Após uma titulação de dose aberta de 3 semanas com cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos, os pacientes foram randomizados relativamente à sequência de tratamento para a mesma dose de cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos (10, 20 ou 30 mg), JUNEVE (30, 50 ou 70 mg) ou placebo uma vez por dia pela manhã durante uma semana em cada tratamento.	n = 50	9,1 anos (6 a 12)	Masculino: 62% Feminino: 38%

**Tabela 5 - Resumo dos dados demográficos dos pacientes para estudos clínicos em TDAH**

Nº do Estudo	Desenho do Estudo	Dosagem, via de administração e duração	Indivíduos do estudo (n=número)	Idade média (intervalo)	Gênero
SPD489-305 <sup>29</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo realizado em adolescentes com idades entre os 13 e os 17 anos que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH.	Neste estudo de 4 semanas, os pacientes foram randomizados numa proporção de 1:1:1 para uma dose diária de JUNEVE (30, 50 ou 70 mg/dia) ou placebo, a ser tomada pela manhã, para uma titulação de dose forçada duplo-cega (3 semanas) seguida de um Período de Manutenção da Dose de 1 semana.  Todos os indivíduos que receberam JUNEVE foram iniciados em 30 mg durante a primeira semana de tratamento. Os indivíduos atribuídos aos grupos de dose de 50 mg e 70 mg foram titulados em 20 mg por semana até atingirem a dose atribuída.	n = 310	14,6 anos (13 a 17)	Masculino: 70,3% Feminino: 29,7%
NRP104. 303 <sup>30</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, de titulação de dose forçada realizado em adultos com idades entre os 18 e os 55 anos que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH (tipo combinado ou tipo hiperativo-impulsivo).	Neste estudo de titulação de dose forçada de 4 semanas, os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:2:2:1 de cada uma das três doses ativas vs. placebo para uma dose diária de JUNEVE ou placebo, a ser tomada pela manhã, durante quatro semanas.  Todos os grupos de JUNEVE foram iniciados com 30 mg/dia. Indivíduos randomizados para 70 mg foram titulados para essa dose durante um período de 2 semanas; aqueles randomizados para 50 mg foram titulados para essa dose durante um período de 1 semana; aqueles randomizados para 30 mg começaram a administração em 30 mg/dia durante a Semana 1 e permaneceram nessa dose ao longo de todo o estudo.	n = 420	35,1 anos (18 a 55)	Masculino: 54,3% Feminino: 45,7%

Resultados do Estudo (TDAH)  
Crianças com TDAH

Tabela 6 - Resultados do Estudo NRP104.301 no TDAH (crianças de 6 a 12 anos)<sup>27</sup>

Parâmetro Final Primário	Valor associado e significância estatística para o medicamento em dosagens específicas	Valor associado e significância estatística para o placebo ou controle ativo
Escore total da Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS) a partir da linha basal no desfecho do tratamento para a população ITT.	Foi observada melhoria significativa no comportamento do paciente no desfecho para todos os grupos de tratamento ativo.  Média MQ (EP)* 30 mg: -21,8 (1,60) 50 mg: -23,4 (1,56) 70 mg: -26,7 (1,54)  Comparação (diferença ajustada por placebo):  Média MQ (IC de 95%†) -15,58 (-20,78, -10,38) p < 0,0001 -17,21 (-22,33, -12,08) p < 0,0001 -20,49 (-25,63, -15,36) p < 0,0001	Média MQ (EP)* -6,2 (1,56)

\* Efeito do tratamento: p < 0,0001 (ANCOVA bilateral)

† teste de Dunnett

IC: Intervalo de Confiança; EP: Erro Padrão; MQ: Mínimos Quadrados

Melhorias significativas nos sintomas de TDAH, com base nas classificações do investigador na Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS), foram observadas na Semana 1 e continuaram durante todo o período de tratamento de 4 semanas para todas as doses de JUNEVE em comparação com placebo em crianças com idades entre os 6 e os 12 anos (Tabela 6). Os pais (com base na Escala de Classificação dos Pais de Conner) relataram melhora significativa no comportamento ao longo do dia aproximadamente às 10h, 14h, 18h no grupo de JUNEVE quando comparado ao placebo.<sup>27</sup>

Tabela 7 - Resultados do Estudo NRP104.201 no TDAH (crianças de 7 a 12 anos)<sup>28</sup>

Parâmetros Finais Primários	Valor associado e significância estatística para o medicamento em dosagens específicas	Valor associado e significância estatística para o placebo ou controle ativo
Média dos escores de comportamento do SKAMP no dia da avaliação do tratamento, usando um modelo de efeitos mistos de análise de variância (ANOVA) para a população ITT	Média MQ (EP) 0,8 (0,1)	Média MQ (EP) cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos (10 mg, 20 mg e 30 mg combinados): 0,8 (0,1) Placebo: 1,7 (0,1)
	Diferença na Média MQ (IC de 95%) de JUNEVE vs. placebo: -0,9 (-1,1, -0,7)*	Diferença na Média MQ (IC de 95%) de cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos vs. placebo: -0,9 (-1,1, -0,7)*
	Diferença na Média MQ (IC de 95%) de JUNEVE vs. cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos: -0,1 (-0,3, 0,1)	

\* p < 0,0001 (ANOVA bilateral com efeitos de tratamento e período)

IC: Intervalo de confiança; MQ: Mínimos Quadrados; EP: Erro Padrão

Uma melhora significativa no comportamento do paciente (com idades entre os 6 e os 12 anos), com base na média das classificações do investigador nos escores de Swanson, Kotkin, Agler, M.Flynn e escore de comportamento de Pelham (SKAMP) nas oito sessões de um dia de tratamento de 12 horas (avaliações realizadas às 1, 2, 3, 4,5, 6, 8, 10 e 12 horas após a administração), foi observada entre os pacientes que receberam JUNEVE em comparação com os pacientes que receberam placebo (Tabela 7).<sup>28</sup>

Os resultados das medidas secundárias de eficácia (SKAMP-Atenção, Melhoria da Impressão Global Clínica [CGI-I], número de problemas matemáticos tentados [PERMP-A] e número de problemas matemáticos trabalhados corretamente [PERMP-C]) foram favoráveis ao desfecho primário de eficácia. Na escala CGI-I, tanto os escores de JUNEVE quanto os das cápsulas de liberação prolongada de anfetamina com sais mistos indicaram melhora significativa em comparação com o placebo. Além disso, as médias MQ dos escores médios da Medida de Desempenho Permanente do Produto [PERMP] para doses combinadas de tratamentos ativos ao longo do dia de tratamento foram altamente significativas em comparação com placebo, sendo ambas associadas a aumentos robustos no número de problemas matemáticos tentados e corretos.<sup>28</sup>

Estudo de Sala de Aula Análoga<sup>34</sup>

Um segundo estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com desenho cruzado de sala de aula análoga foi realizado em crianças com idades entre os 6 e os 12 anos (n = 129) que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH (tipo combinado ou tipo hiperativo-impulsivo). Após uma titulação de dose aberta de 4 semanas com JUNEVE (30, 50 ou 70 mg), os pacientes foram aleatoriamente atribuídos a continuar JUNEVE ou placebo uma vez por dia pela manhã durante uma semana em cada tratamento. Uma diferença significativa no comportamento do paciente, com base na média das classificações do investigador nos escores de comportamento do SKAMP à 1,5 hora após a administração (desfecho primário) e em todas as sete sessões após a administração de um dia de tratamento de 13 horas (avaliações conduzidas a 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,0 e 13,0 horas após a administração), foi observada entre os pacientes que receberam JUNEVE em comparação com os pacientes que receberam placebo.<sup>34</sup>

## Adolescentes com TDAH

**Tabela 8 - Resultados do Estudo SPD489-305 no TDAH (adolescentes de 13 a 17 anos)<sup>29</sup>**

Parâmetros Finais Primários	Valor associado e significância estatística para o medicamento em dosagens específicas	Valor associado e significância estatística para o placebo ou controle ativo
Escore total da Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS) a partir da linha basal no desfecho do tratamento para a população FAS	Foram observadas melhorias significativas nos sintomas de TDAH no desfecho para todas as doses de JUNEVE em comparação com o placebo.  Média MQ (EP)* 30 mg: -18,3 (1,25) 50 mg: -21,1 (1,28) 70 mg: -20,7 (1,25)  Comparação (diferença ajustada por placebo):  Média MQ (IC de 95%†) -5,5 (-9,7, -1,3) p = 0,0056 -8,3 (-12,5, -4,1) p < 0,0001 -7,9 (-12,1, -3,8) p < 0,0001	Média MQ (EP)* -12,8 (1,25)

\* Efeito do tratamento: p < 0,0001 (ANCOVA bilateral)

† teste de Dunnett

IC: Intervalo de confiança; FAS: Conjunto de análise completa; MQ: Mínimos Quadrados; EP: Erro Padrão

Melhorias significativas nos sintomas de TDAH, com base nas classificações do investigador na Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS), foram observadas no desfecho para todas as doses de JUNEVE em comparação com placebo em adolescentes com idades entre os 13 e os 17 anos (Tabela 8). A melhoria na pontuação total de ADHD-RS-IV demonstrada na análise de eficácia primária foi apoiada pelos resultados das análises de subescala de hiperatividade / impulsividade e desatenção da ADHD-RS-IV no desfecho. Consistente com o resultado primário da eficácia, a eficácia foi demonstrada no desfecho e em todas as visitas do estudo para todos os três grupos de tratamento com JUNEVE. Os escores médios da subescala hiperatividade / impulsividade e desatenção da ADHD-RS-IV diminuíram consistentemente da Visita 1 para a Visita 4, e em todas as visitas houve uma redução consistentemente maior nos escores das subescalas nos grupos de tratamento com JUNEVE em comparação ao placebo. No desfecho e em todas as visitas do estudo, a alteração média a partir da linha basal dos escores da subescala da ADHD-RS-IV para todos os três grupos de tratamento com JUNEVE foi estatisticamente significativamente diferente do placebo, representando uma melhora na sintomatologia do TDAH em comparação com o placebo.<sup>29</sup>

Os resultados da medida de eficácia secundária apoiaram o desfecho primário de eficácia. Na escala CGI-I, os escores do JUNEVE indicaram melhora significativa em comparação ao placebo.<sup>29</sup>

## Crianças e adolescentes com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e medicamento, de grupo paralelo, de otimização de dose foi realizado em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos (total de 317 indivíduos [População do Conjunto de Análise Completa], 229 (72,2%) indivíduos com idades entre os 6 e os 12 anos e 88 (27,8%) indivíduos com idades entre os 13 e os 17 anos) que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH; indivíduos previamente tratados com o controle ativo que não responderam não foram incluídos no estudo. Neste estudo de 8 semanas, os pacientes foram randomizados para uma dose diária, a ser tomada pela manhã, de JUNEVE (30, 50 ou 70 mg/dia), controle ativo (incluído para sensibilidade do estudo) ou placebo (1:1:1). O estudo consistiu em 3 períodos, como se

segue: um Período de Triagem e Eliminação (até 42 dias), um Período de Avaliação Duplo-cega de 7 semanas (consistindo de um Período de Otimização de Dose de 4 semanas seguido por um Período de Manutenção da Dose de 3 semanas), e um Período de Eliminação e Acompanhamento de 1 semana. Durante o Período de Otimização da Dose de 4 semanas, os indivíduos foram titulados até se atingir uma dose ideal, com base nos TEAEs e no julgamento clínico.<sup>31</sup>

Melhorias significativas nos sintomas de TDAH, com base nas classificações do investigador na Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS), foram observadas para JUNEVE no desfecho em comparação com placebo (Tabela 9). Os resultados da medida de eficácia secundária (CGI-I, mudança no CHIP-CE: Domínio de Realização PRF) apoiaram o desfecho primário de eficácia e a diferença em relação ao placebo foi estatisticamente significativa<sup>31</sup>

**Tabela 9 - Resultados do Estudo SPD489-325 no TDAH (crianças e adolescentes de 6 a 17 anos)<sup>31</sup>**

Parâmetros Finais Primários	Valor associado e significância estatística para o medicamento em dosagens específicas	Valor associado e significância estatística para o placebo ou controle ativo
Escore total da Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS) a partir da linha basal no desfecho do tratamento para a população FAS	Foram observadas melhorias significativas nos sintomas de TDAH no desfecho em comparação com o placebo.  Média MQ (EP)* -24,3 (1,16) Comparação (diferença ajustada por placebo): Média MQ (IC de 95%) -18,6 (-21,5, -15,7) p < 0,001	Média MQ (EP)* -5,7 (1,13)

\*Efeito do tratamento: p < 0,001 (ANCOVA bilateral)

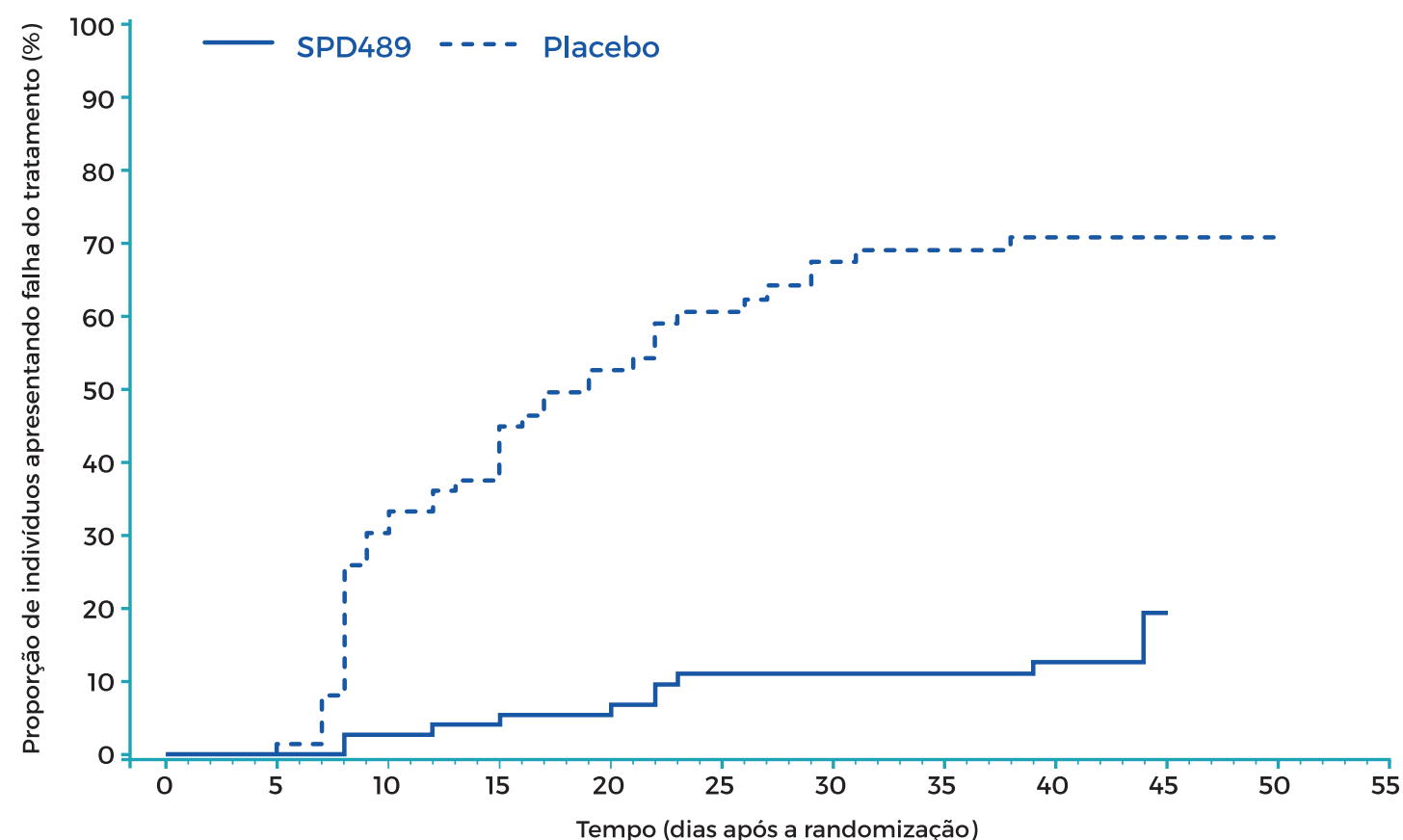
IC: Intervalo de confiança; FAS: Conjunto de análise completa; MQ: Mínimos Quadrados; EP: Erro Padrão

Estudo Randomizado de Retirada (6 semanas de retirada randomizada e duplo-cega em indivíduos após tratamento com JUNEVE aberto por pelo menos 26 semanas)

Um estudo de retirada randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em crianças e adolescentes com idades entre os 6 e os 17 anos que atenderam ao diagnóstico de TDAH (critérios do DSM-IV). Um total de 276 pacientes foi incluído no estudo, 236 pacientes participaram do estudo anterior SPD489-325 e 40 indivíduos foram diretamente inscritos.

Um total de 262 indivíduos faziam parte da População do Conjunto de Análise Completa, 185 (70,6%) indivíduos com idades entre os 6 e os 12 anos e 77 (29,4%) indivíduos com idades entre os 13 e os 17. A fim de assegurar que a população apropriada fosse incluída no período randomizado de retirada para avaliar a manutenção em longo prazo da eficácia, os indivíduos foram tratados com JUNEVE de forma aberta por um período prolongado (pelo menos 26 semanas) antes de serem avaliados para entrar no período randomizado de retirada. Os pacientes elegíveis tiveram que demonstrar resposta ao tratamento, conforme definido pelo CGI-S < 3 e Escore Total no TDAH-RS ≤ 22. O escore total da ADHD-RS é uma medida dos principais sintomas do TDAH. Dos pacientes que mantiveram a resposta ao tratamento aberto, 157 foram randomizados para tratamento contínuo com a mesma dose de JUNEVE (n = 78) ou troca para placebo (n = 79) durante a fase duplo-cega. Os pacientes foram observados quanto a recidivas (falha do tratamento) durante a fase duplo-cega de 6 semanas. A manutenção da eficácia foi demonstrada com base na proporção significativamente menor de falha do tratamento entre os indivíduos que receberam JUNEVE (15,8%) em comparação com placebo (67,5%) no final do período randomizado de abstinência (ver Figura 1). A medida do desfecho foi definida como a última semana de tratamento pós-randomização, na qual foram observados um escore total ADHD-RS e um CGI-S válidos. A falha do tratamento foi definida como um aumento de ≥ 50% (agravamento) no escore total de ADHD-RS e um aumento de ≥ 2 pontos no escore de CGI-S em comparação com os escores na entrada da fase de retirada randomizada e duplo-cega. Para a maioria dos indivíduos (70,3%) que apresentaram falhas de tratamento, os sintomas de TDAH pioraram na ou antes da visita da Semana 2 após a randomização.<sup>35</sup>

Figura 1 - Estimativa de Kaplan-Meier da proporção de pacientes com falha no tratamento (crianças e adolescentes)



## Adultos com TDAH

Tabela 10 - Resultados do Estudo NRP104.303 no TDAH (adultos de 18 a 55 anos)<sup>30</sup>

Parâmetros Finais Primários	Valor associado e significância estatística para o medicamento em dosagens específicas	Valor associado e significância estatística para o placebo ou controle ativo
Escore total da Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS) a partir da linha basal no desfecho do tratamento para a população ITT	<p>Foram observadas melhorias significativas nos sintomas de TDAH para todas as doses de JUNEVE.</p> <p>Média MQ (EP)*                      30 mg: -16,2 (1,06)                      50 mg: -17,4 (1,05)                      70 mg: -18,6 (1,03)</p> <p>Comparação (diferença ajustada por placebo):</p> <p>Média MQ (IC de 95%†)                      -8,04 (-12,14, -3,95) p &lt; 0,0001                      -9,16 (-13,25, -5,08) p &lt; 0,0001                      -10,41 (-14,49, -6,33) p &lt; 0,0001</p>	<p>Média MQ (EP)*                      -8,2 (1,43)</p>

\* Efeito do tratamento: p < 0,0001 (ANCOVA bilateral)

† teste de Dunnett

IC: Intervalo de confiança; MQ: Mínimos Quadrados; EP: Erro Padrão

Melhorias significativas nos sintomas de TDAH, com base nas classificações do investigador na Escala de Classificação de TDAH (ADHD-RS), foram observadas na Semana 1 e continuaram durante todo o período de tratamento de 4 semanas para todas as doses de JUNEVE em comparação com placebo em adultos com idades entre os 18 e os 55 anos (Tabela 10).<sup>30</sup>

Os resultados da medida de eficácia secundária apoiaram o desfecho primário de eficácia. Na escala CGI-I, os escores do JUNEVE indicaram melhora significativa em comparação ao placebo.<sup>30</sup>

## Estudo no ambiente de trabalho em adultos

Um segundo estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de desenho cruzado, multicêntrico, no ambiente de trabalho em adultos (AWE), um estudo de análogo de sala de aula modificada do JUNEVE para simular um ambiente de trabalho, foi conduzido em adultos (n = 142) que preencheram os critérios do DSM-IV-TR para o TDAH. Após uma otimização de dose aberta de 4 semanas com JUNEVE (30, 50 ou 70 mg), os pacientes foram aleatoriamente atribuídos a continuar JUNEVE ou placebo uma vez por dia pela manhã durante uma semana em cada tratamento. Melhorias significativas no desempenho do paciente, com base nos escores de Desempenho da Medida Permanente do Produto (PERMP), um teste matemático ajustado por habilidade que mede a atenção no TDAH, foram demonstradas em todos os momentos medidos após a administração entre pacientes que receberam JUNEVE em comparação com pacientes receberam placebo. As avaliações do PERMP foram administradas antes da administração (-0,5 horas) e em 2, 4, 8, 10, 12 e 14 horas após a administração.<sup>30</sup>

Na dose otimizada, melhorias significativas baseadas no escore PERMP-A (número de problemas de matemática tentados) e PERMP-C (número de problemas de matemática respondidos corretamente) foram demonstradas em todos os momentos medidos após a

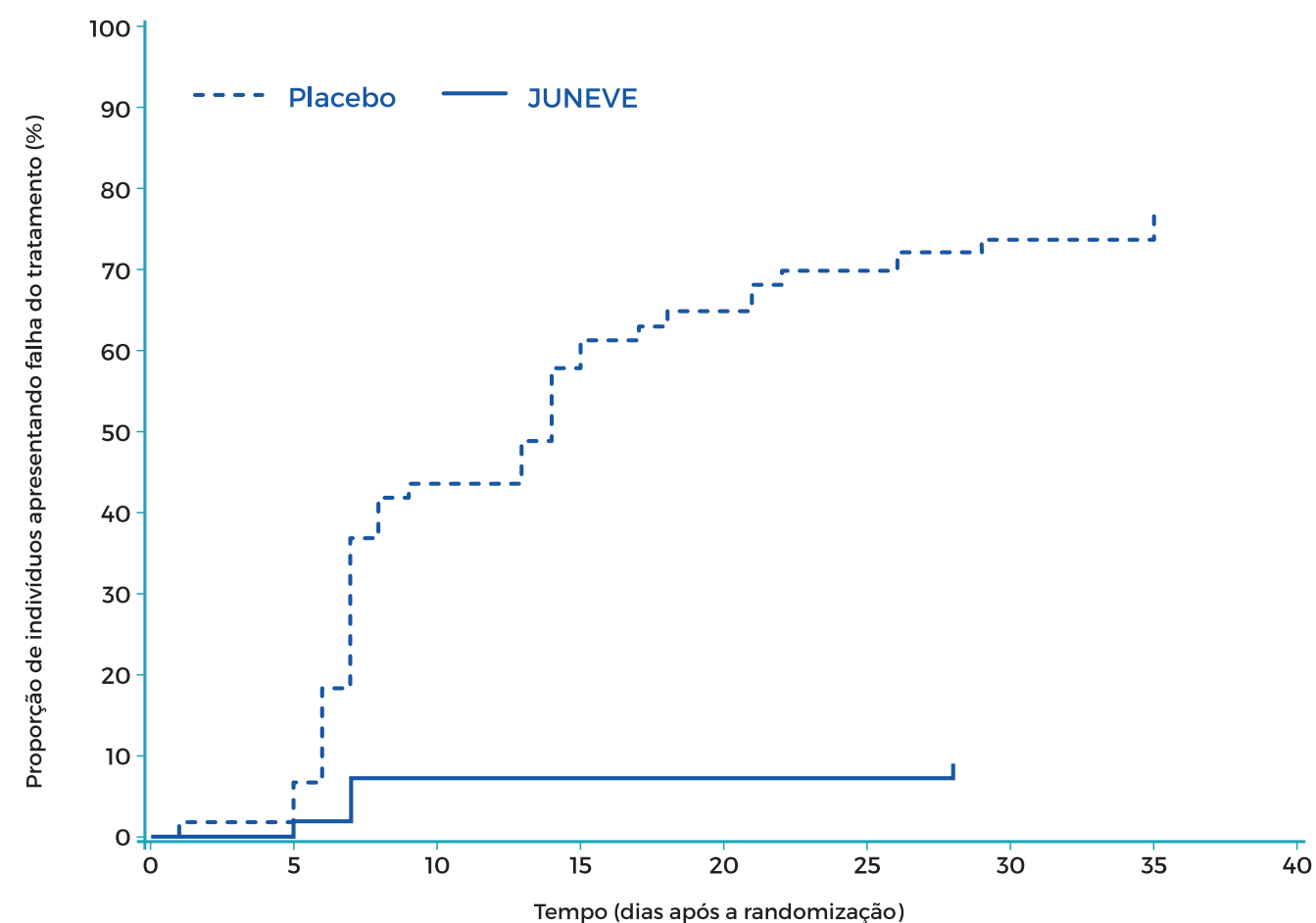


administração entre pacientes que receberam JUNEVE em comparação com os pacientes que receberam placebo. As medidas secundárias de ADHD-RS em Adultos com escore total de estímulos, escore de subescala de hiperatividade / impulsividade e escore de subescala de desatenção também apoiaram o desfecho primário de eficácia e diferiram estatística e significativamente do placebo. Na escala CGI-I, uma porcentagem significativamente maior de indivíduos que receberam JUNEVE apresentou melhora em comparação com o placebo durante as visitas cruzadas.<sup>36</sup>

Estudo Randomizado de Retirada (6 semanas de retirada randomizada e duplo-cega em indivíduos com documentação de tratamento com JUNEVE aberto por pelo menos 6 meses)<sup>37</sup>

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de desenho de retirada foi realizado em adultos com idades entre os 18 e os 55 anos (n= 123) que atenderam aos critérios do DSM-IV para TDAH. No início do estudo, os indivíduos deveriam ter documentação do tratamento com JUNEVE por um período mínimo de 6 meses e demonstrar resposta ao tratamento conforme definido pelo CGI-S  $\leq 3$  e Escore Total no TDAH-RS com estímulos para adultos  $< 22$ . O escore total da ADHD-RS é uma medida dos principais sintomas do TDAH. Os indivíduos que mantiveram a resposta ao tratamento na Semana 3 da fase aberta de tratamento (n = 116) foram elegíveis para entrar na fase de retirada randomizada e duplo-cega (6 semanas de duração) e receberam a sua dose de entrada de JUNEVE (n = 56) ou placebo (n = 60). A eficácia para os indivíduos que mantiveram o tratamento com JUNEVE foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falha do tratamento ( $< 9\%$ ) em comparação com os indivíduos que receberam placebo (75%) na fase de retirada aleatória e duplo-cega (ver Figura 2). A falha do tratamento foi definida como um aumento de  $\geq 50\%$  no Escore Total de ADHD-RS com estímulos para adultos e um aumento de  $\geq 2$  pontos no escore de CGI-S em comparação com os escores na entrada da fase de retirada randomizada e duplo-cega.<sup>37</sup>

Figura 2 - Estimativa de Kaplan-Meier da proporção de pacientes com falha no tratamento (adultos)



### Estudo de comportamentos de função executiva (autorregulação) em TDAH<sup>38</sup>

Um estudo de 10 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado para avaliar a mudança nos comportamentos de função executiva, os principais resultados de qualidade de vida e os sintomas de TDAH em adultos com TDAH. O estudo inscreveu adultos com idades entre os 18 e os 55 anos (n = 161) que preencheram os critérios do DSM-IV para TDAH e tiveram um escore total  $\geq 65$  no escore-T do Composto Executivo Global (GEC) Inventário de Classificação Comportamental da Função Executiva - Versão para Adultos (BRIEF-A) relatado pelo indivíduo e um escore de  $\geq 28$  no ADHD-RS com estímulos para adultos na visita da linha basal.<sup>38</sup>

A diferença na alteração média MQ a partir da linha basal até à semana 10 para o escore-T GEC do BRIEF-A relatado pelo indivíduo (-11,2) foi significativamente melhor no grupo de JUNEVE em comparação com o placebo ( $p < 0,0001$ ). Medidas secundárias de eficácia do Módulo de Impacto de TDAH para Adultos (AIM-A), ADHD-RS com estímulos para adultos, CGI e o escore-T do Índice de TDAH da Escala de Classificação de TDAH Adulto - Conner - Versão Curta (CAARS-O:S) foram todas significativamente melhores no grupo de JUNEVE em comparação com placebo.<sup>38</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Biederman J, Krishnan M, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007 Mar;29(3):450-63.
2. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov 1;62(9):970-6.
3. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Oct;36(10 suppl): 85S-121S.
4. Jasinski DR, Krishnan S. Human Pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):410-8.
5. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Dec; 56(12):1073-86.
6. NIH Consensus Statement. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 1998 Nov;16(2):1-37.
7. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. CK Publishing, Irvine, CA. 1992; pp 64-9.
8. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001 Oct 4;108(4):1033-44.
9. Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):649-62.
10. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4):419-27.
11. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolesc Psychiatry and Ment Health*. 2009 Jun 9; 3(1):17.
12. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Jun 24;6:317-27.
13. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1364-73.
14. Haffey MB, Buckwalter M, Zhang P, Homolka R, Martin P, Lasseter KC, Ermer JC. Effects of omeprazole on the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and extended-release mixed amphetamine salts in adults. *Postgrad Med*. 2009 Sep;121(5):11-9.
15. Weisler R, Young J, Mattingly G, Gao J, Squires L, and Adler L, on behalf of the 304 Study Group. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2009 Oct;14(10):573-85.
16. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J, for 316 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct*. 2010 Jun 24;6(34):1-14.
17. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell C, and Squires L. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):977-83.
18. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, and Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1208-18.
19. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Dauphin M, Higgins N, Lyne A, Gasior M, Squires L. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):647-57. e1.
20. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, Weisler RH. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jul;74(7):694-702.
21. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, et al. Lisdexamfeta
22. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013
23. Lisdexamfetamine dimesylate, Pubchem, accessed 13 March 2020, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lisdexamfetamine-dimesylate>>
24. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Apr;41(5):1251-60.
25. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Apr;41(5):1251-60.
26. JUNEVE® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda.
27. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007 Mar;29(3):450-63.
28. Biederman J1, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov 1;62(9):970-6.
29. Findling RL1, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Feb;23(1):11-21.
30. Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, Scheckner B, Adler LA. Long-term treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1097-107.
31. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1208-18.
32. Hudson J1, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC et al. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:903–10.
33. Jasinski D, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009;23:419–427.
34. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2017.
35. Banaschewski T1, Johnson M, Lecendreux M, Zuddas A, Adeyi B, Hodgkins P, Squires LA, Coghill DR. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2014 Dec;28(12):1191-203.
36. Wigal T, Brams M, Gasior M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct* 2010;6:34.
37. Brams M, Weisler R, Findling RL et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal design. *J Clin Psychiatry* 2012;73:977–83.
38. Adler LA, Dirks B, Deas PF et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:694–702.

## JUNEVE®

dimesilato de lisdexanfetamina

JUNEVE cápsulas duras 30 mg, 50 mg e 70 mg: frascos com 28 cápsulas duras. Uso Adulto e Pediátrico acima de 6 anos.

**INDICAÇÕES:** JUNEVE é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos. JUNEVE é indicado para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

**CONTRAINDICAÇÕES:** arteriosclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipotireoidismo, hipersensibilidade conhecida ou idiosincrasia a aminas simpatomiméticas, glaucoma, estados de agitação, histórico de abuso de drogas, durante ou até 14 dias após o uso de inibidores da monoaminoxidase.

**ADVERTÊNCIAS: Morte súbita e anormalidades estruturais cardíacas pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves.** 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. Adultos com anormalidades cardíacas, em geral, também não devem fazer uso de medicamentos estimulantes. **Hipertensão e outras condições cardiovasculares.** 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. **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). **Eventos adversos psiquiátricos.** Episódio inédito de psicose, mania, agressividade e distúrbios visuais, exacerbação de tiques e síndrome de Tourette foram associados ao uso de estimulantes. Utilizar com precaução em pacientes com histórico de psicose, transtorno bipolar ou depressão. Estimulantes podem diminuir o limiar convulsivo. Na presença de convulsões, o uso de JUNEVE deve ser interrompido. **Interrupção do crescimento.** Estimulantes do sistema nervoso central têm sido associados a perda de peso e redução da taxa de crescimento em pacientes pediátricos. **Abuso e dependência. As anfetaminas têm sido alvo de extenso uso abusivo.** O abuso pode levar à tolerância e dependência psicológica com diferentes graus de comportamento anormal. Os sintomas de abuso de anfetaminas podem incluir dermatoses, insônia, irritabilidade, hiperatividade, labilidade emocional e psicose. Foram relatados sintomas de abstinência como fadiga e depressão.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: 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 JUNEVE 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.

**POSOLOGIA: Tratamento do TDAH.** 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. **Tratamento do TCA em adultos.** A dose de titulação inicial é de 30 mg/dia a ser ajustada em incrementos de 20 mg em intervalos aproximados de 1 semana até atingir a dose recomendada de 50 mg/dia ou de 70 mg/dia. A titulação da dose até a obtenção da dose ótima deve ser guiada pelos resultados clínicos, não ultrapassando uma dose máxima de 70 mg/dia.

**REAÇÕES ADVERSAS:** Reações adversas em pacientes utilizando JUNEVE como parte de um estudo clínico ou que estejam utilizando JUNEVE devido à prescrição médica. **Pacientes com TDAH.** Muito comum (ocorre em 10% ou mais pacientes): redução do apetite, problemas para dormir, dor de cabeça, perda de peso, boca seca, agitação e dor abdominal superior. Comum (ocorre em 1% ou mais e em menos de 10% dos pacientes): tique, variação de humor, aumento da atividade psicológica e motora, agressividade, tontura, depressão, dor no peito, irritabilidade, náusea, vômito, diarreia, erupção da pele, febre, transpiração excessiva, falta de ar, tremor, ansiedade, sentir-se nervoso, ranger de dentes, sonolência, constipação, fadiga, batimentos cardíacos acelerados ou descompassados, palpitações, aumento da pressão sanguínea, dificuldade de ter ou manter uma ereção ou alterações do impulso sexual (libido). Incomum (ocorre em 0,1% ou mais e em menos de 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade, disforia (tristeza), disgeusia (diminuição de paladar), falar sem parar, mania, mania de mexer e machucar a pele, movimentos involuntários ou anormais, euforia, alucinação, visão borrada, dilatação da pupila, urticária, cardiomiopatia e má circulação sanguínea, que faz com que os dedos dos pés e das mãos fiquem dormentes e pálidos (fenômeno de Raynaud). Incidência desconhecida: hepatite eosinofílica, reação anafilática, episódios psicóticos, convulsão, angioedema, Síndrome de Stevens-Johnsons. **Pacientes com TCA.** Muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes): redução do apetite, problemas para dormir, dor de cabeça, boca seca. Comum (ocorre em 1% ou mais e em menos de 10% dos pacientes): bruxismo, tontura, agitação tremor, disgeusia (diminuição de paladar), batimentos cardíacos acelerados ou descompassados, palpitações, diarreia, constipação, dor no abdômen superior, náusea, vômito, transpiração excessiva, erupção da pele, dor no peito, fadiga, sentir-se nervoso, aumento da pressão sanguínea, perda de peso, dificuldade de ter ou manter uma ereção. Incomum (ocorre em 0,1% ou mais e em menos de 1% dos pacientes): agitação, falar sem parar, diminuição do impulso sexual (libido), tique, hipersensibilidade, euforia, depressão, disforia (tristeza), mania, discinesia, aumento da atividade psicológica e motora, mania de mexer e machucar na pele, urticária, sonolência, visão borrada, dispnéia, febre, má circulação sanguínea que faz com que os dedos dos pés e das mãos fiquem dormentes e pálidos (fenômeno de Raynaud). Incidência desconhecida: reação anafilática, episódios psicóticos, alucinação, agressividade, variação de humor, dilatação da pupila, cardiomiopatia, hepatite eosinofílica, angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson.

**Informações técnicas completas: Vide Bula - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica - MS 1.6979.0022. SAC: 0800-773-8880. Este resumo é da bula aprovada pela Anvisa em 26/08/2019.**

# CONTRA CAPA



Juneve<sup>®</sup>  
dimesilato de lisdexanfetamina

Serviço de atendimento ao consumidor

**0800 771 0345**

[sac@takeda.com](mailto:sac@takeda.com)

[medinfolatam@takeda.com](mailto:medinfolatam@takeda.com)



Av das Nações Unidas, 14401 – Torre Jequitiba - 11º andar  
Vila Gertrudes - SÃO PAULO - SP - 04794-000  
Material de distribuição exclusiva aos profissionais de saúde.  
C-APROM/BR//1234- Julho/2020

**Shire agora faz parte da Takeda.**

