

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

ELEMENTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos elementos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar VYVANSE de manera segura y efectiva. Véase la información completa de prescripción para VYVANSE.

VYVANSE (lisdexanfetamina dimesilato) cápsulas, para uso oral,

ADVERTENCIA: ABUSO Y DEPENDENCIA

Véase la información completa de prescripción para el recuadro de advertencia.

- Los estimulantes del SNC (productos que contienen anfetaminas y metilfenidato), incluido VYVANSE, tienen una alta posibilidad de adicción y dependencia (5.1, 9.2, 9.3)
- Determine el riesgo de adicción antes de indicar el medicamento y efectúe un seguimiento de los signos de adicción y dependencia mientras se encuentra bajo terapia (5.1, 9.2)

INDICACIONES Y USO

VYVANSE es un estimulante del sistema nervioso central (SNC) indicado para el tratamiento de (1): Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (ADHD), como parte de un programa integral que incluye medidas sociales, educativas y psicológicas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Indicación	Dosis inicial	Programa de ajuste	Dosis recomendada	Dosis máxima
ADHD (Pacientes adultos y niños) (2.2)	30 mg todas las mañanas	10 mg o 20 mg cada semana	30 mg a 70 mg por día	70 mg por día

- Previo al tratamiento determine la presencia de enfermedad cardíaca (2.4)
- Insuficiencia renal severa: Dosis máxima es 50 mg/día (2.5)
- Enfermedad renal en etapa terminal: Dosis máxima es 30 mg/día (2.5)

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 30 mg, 50 mg, 70 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Conocida hipersensibilidad a los productos con anfetamina o a otros ingredientes presentes en VYVANSE (4)
- Uso con un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), o dentro de los 14 días transcurridos desde la última dosis de inhibidor de la MAO (4, 7.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones Cardiovasculares Serias:* Se ha informado muerte súbita en asociación con el tratamiento con estimulantes del SNC en dosis recomendadas en pacientes pediátricos con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos serios. En adultos se ha informado muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto del miocardio. Evite el uso en pacientes que se sabe tienen anomalías cardíacas estructurales, cardiomiopatía, arritmia cardíaca seria o enfermedad coronaria (5.2)
- *Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca:* Controle la presión sanguínea y pulso. Considere los beneficios y riesgos antes de usar el medicamento en pacientes en los que un aumento de la presión arterial podría resultar problemática (5.3)
- *Reacciones Adversas Psiquiátricas:* Podría causar síntomas psicóticos o maníacos en pacientes sin antecedentes previos, o exacerbación de los síntomas en pacientes con psicosis preexistente. Evalúe la presencia de un trastorno bipolar antes del uso de estimulantes (5.4)
- *Inhibición del crecimiento:* Monitoree la estatura y peso en pacientes pediátricos durante el tratamiento (5.5)
- *Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud:* Los estimulantes se asocian con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Se necesita realizar una cuidadosa observación de los cambios dactilares durante el tratamiento con estimulantes (5.6)
- *Síndrome serotoninérgico:* Aumento del riesgo cuando se administra con agentes serotoninérgicos (por ej., SSRI, SNRI, triptanos), pero también durante situaciones de sobredosis. Si esto ocurre, discontinue VYVANSE e inicie el tratamiento de apoyo (4, 5.7, 10).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ y con una tasa al menos del doble que con placebo) en niños, adolescentes y/o adultos fueron anorexia, ansiedad, disminución del apetito, baja de peso, diarrea, mareos, sequedad de la boca, irritabilidad, insomnio, náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, y vómitos (6.1)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Agentes acidificantes y alcalinizantes: Los agentes que alteran el pH urinario pueden alterar los niveles sanguíneos de anfetamina. Los agentes acidificantes disminuyen los niveles sanguíneos de anfetamina, mientras que los agentes alcalinizantes aumentan los niveles sanguíneos de anfetamina. Ajuste la dosis de VYVANSE según corresponda (2.6, 7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- *Embarazo:* Puede provocar daño fetal (8.1)
- *Lactancia:* No se recomienda el amamantamiento (8.2)

Véase 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y Guía del Medicamento.

Revisado: 07/2017

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg****INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*****ADVERTENCIA: ADICCIÓN Y DEPENDENCIA****1 INDICACIONES Y USO****2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Selección previo al tratamiento
- 2.2 Instrucciones Generales de Uso
- 2.3 Dosis para el tratamiento de ADHD
- 2.4 Dosis en pacientes con insuficiencia renal
- 2.5 Modificaciones de la dosis debido a Interacciones Medicamentosas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 **Potencial de Abuso** y Dependencia
- 5.2 Reacciones Cardiovasculares Serias
- 5.3 Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca
- 5.4 Reacciones Adversas Psiquiátricas
- 5.5 Inhibición del crecimiento
- 5.6 Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud
- 5.7 Síndrome serotoninérgico

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia Alcanzada en los Estudios Clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la autorización de comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con las anfetaminas
- 7.2 Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con VYVANSE

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Sexo

9 ABUSO Y DEPENDENCIA A LA DROGA

- 9.1 **Abuso**
- 9.2 Dependencia

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o Farmacología en Animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (ADHD)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas en la información completa de prescripción no se encuentran enumeradas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: ADICCIÓN Y DEPENDENCIA

Los estimulantes del SNC (productos que contienen anfetaminas y metilfenidato), incluido VYVANSE, tienen una alta posibilidad de abuso y dependencia. Determine el riesgo de adicción antes de indicar el producto y efectúe un seguimiento en busca de signos de adicción y dependencia mientras se encuentra bajo terapia [ver *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)*, y *Adicción y Dependencia a Fármacos (9.2, 9.3)*].

1 INDICACIONES Y USO

VYVANSE es un estimulante del sistema nervioso central (SNC) indicado para el tratamiento de (1): Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (ADHD) [Ver Estudios Clínicos (14.1)], como parte de un programa integral que incluye medidas sociales, educativas y psicológicas.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección previa al tratamiento

Antes de tratar niños, adolescentes y adultos con estimulantes del SNC, incluyendo VYVANSE, determine la presencia de enfermedad cardíaca (por ej., antecedentes rigurosos, historial familiar de muerte súbita o arritmia ventricular, y examen físico) [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Para reducir la adicción a estimulantes del SNC, incluyendo VYVANSE, determine el riesgo de adicción antes de indicar el producto. Después de indicar el producto, guarde con cuidado los registros de prescripción, eduque a los pacientes acerca de la adicción, efectúe un seguimiento en busca de signos de adicción y sobredosis y reevalúe la necesidad de usar VYVANSE ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*, *Adicción y Dependencia a Medicamentos (9.2, 9.3)*].

2.2 Instrucciones Generales de Uso

Tome VYVANSE por vía oral en la mañana con o sin alimento; evite las dosis en la tarde debido a la posibilidad de presentar insomnio. VYVANSE puede administrarse en una de las siguientes maneras:

- Trague las cápsulas de VYVANSE enteras, o bien
- Abra las cápsulas, vacíe y mezcle todo el contenido con yogurt, agua o jugo de naranja. Si el contenido de la cápsula incluye cualquier polvo compactado se puede usar una cuchara para desaglomerar el polvo. El contenido debe mezclarse hasta lograr una dispersión completa. Consuma la mezcla completa **inmediatamente**. No debiera almacenarse. El ingrediente activo se disuelve completamente una vez disperso; sin embargo, en el vaso o recipiente puede permanecer una película que contiene los ingredientes activos una vez consumida la mezcla.

No tome ninguna cantidad menor que 1 cápsula por día. No debe dividirse una dosis única.

2.3 Dosis para el tratamiento de ADHD

La dosis recomendada de inicio es 30 mg una vez al día en la mañana en pacientes de 6 años y más. La dosis se puede ajustar en incrementos de 10 mg o 20 mg a intervalos aproximadamente semanales hasta una dosis máxima de 70 mg/día [ver *Estudios Clínicos (14.1)*].

2.4 Dosis en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 ml/min/1,73 m²), la dosis máxima no debiera sobrepasar los 50 mg/día. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, GFR < 15 ml/min/1,73 m²), la dosis máxima recomendada es de 30 mg/día [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg****2.5 Modificaciones de la dosis debido a Interacciones Medicamentosas**

Los agentes que modifican el pH urinario pueden afectar la excreción urinaria y alterar los niveles sanguíneos de anfetamina. Los agentes acidificantes (por ej., ácido ascórbico) disminuyen los niveles sanguíneos, mientras que los agentes alcalinizantes (por ej., bicarbonato de sodio) aumentan los niveles sanguíneos. Ajuste en consecuencia la dosis de VYVANSE [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

- Cápsulas de 30 mg: cuerpo de color blanco/tapa de color **naranja opaco** (impresa con S489 y 30 mg)
- Cápsulas de 50 mg: cuerpo de color blanco **opaco**/tapa de color azul **opaco** (impresa con S489 y 50 mg)
- Cápsulas de 70 mg: cuerpo de color azul/tapa de color **naranja opaco** (impresa con S489 y 70 mg)

4 CONTRAINDICACIONES

VYVANSE está contraindicado en pacientes con:

- Conocida hipersensibilidad a los productos con anfetamina o a otros ingredientes presentes en VYVANSE. En los reportes posteriores a la comercialización se han observado reacciones anafilácticas, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema y urticaria [ver *Reacciones Adversas (6.2)*].
- Los pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), o dentro de 14 días de suspendidos los IMAO (incluyendo IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso), debido a un aumento en el riesgo de crisis hipertensiva [ver *Advertencias y Precauciones (5.7) e Interacciones Medicamentosas (7.1)*].
-

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Potencial de Abuso y Dependencia**

Los estimulantes del SNC (productos que contienen anfetaminas y metilfenidato), incluido VYVANSE, tienen una alta posibilidad de abuso y dependencia. Determine el riesgo de adicción antes de indicar el producto y efectúe un seguimiento en busca de signos de adicción y dependencia mientras se encuentra bajo terapia [ver *Adicción y Dependencia a Fármacos (9.2, 9.3)*].

5.2 Reacciones Cardiovasculares Serias

Se han informado casos de muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto del miocardio en adultos con tratamiento estimulante del SNC en las dosis recomendadas. Se ha informado muerte súbita en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos serios que toman estimulantes del SNC en las dosis recomendadas para ADHD. Evite el uso en pacientes que se sabe tienen anomalías cardíacas estructurales, cardiomiopatía, arritmia cardíaca seria, enfermedad coronaria u otros problemas cardíacos serios. Evalúe en detalle los pacientes que presenten dolor torácico de esfuerzo, síncope no explicado o arritmias durante el tratamiento con VYVANSE.

5.3 Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

Los estimulantes del SNC provocan un aumento de la presión arterial (incremento promedio cercano a 2-4 mm Hg) y la frecuencia cardíaca (aumento promedio cercano a 3-6 lpm). Realice un seguimiento de todos los pacientes en busca de una posible taquicardia e hipertensión.

5.4 Reacciones Adversas Psiquiátricas**Exacerbación de Psicosis Preexistente**

Los estimulantes del SNC pueden exacerbar los síntomas de trastorno conductual y trastorno del pensamiento en pacientes con un trastorno psicótico preexistente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg****Inducción de un Episodio Maníaco en Pacientes con Trastorno Bipolar**

Los estimulantes del SNC pueden inducir un episodio mixto/maníaco en pacientes con trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento, examine los pacientes en busca de factores de riesgo de desarrollar un episodio maníaco (por ej., presencia concomitante p antecedentes de síntomas de depresión o antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión).

Nuevos Síntomas de Psicosis o Manía

Los estimulantes del SNC, en dosis recomendadas, pueden provocar síntomas psicóticos o maníacos, por ej., alucinaciones, delirios, o manía en niños y adolescentes sin antecedentes previos de enfermedad psicótica o manía. Si se presentan estos síntomas considere discontinuar VYVANSE. En un análisis combinado de múltiples estudios de corto plazo, controlados con placebo, de estimulantes del SNC, se presentaron síntomas psicóticos o maníacos se presentaron en el 0,1% de los pacientes tratados con estimulantes del SNC comparado con un 0% en los pacientes tratados con placebo.

5.5 Inhibición del crecimiento

Se ha asociado el uso de estimulantes del SNC con adelgazamiento y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos. Realice un seguimiento cuidadoso de crecimiento (peso y estatura) en pacientes pediátricos tratados con estimulantes del SNC, incluido VYVANSE. En un estudio de 4 semanas, controlado con placebo, de VYVANSE en pacientes con edades entre 6 y 12 años y con ADHD, se observó una baja de peso, relacionada con la dosis, en los grupos con VYVANSE comparado con un aumento de peso en el grupo placebo. Además, en estudios de otro estimulante se observó un enlentecimiento del aumento en la estatura [*ver Reacciones Adversas (6.1)*].

5.6 Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud

Los estimulantes, incluido VYVANSE, se asocian con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas son habitualmente intermitentes y leves; sin embargo, secuelas muy raras incluyen úlceras dactilares y/o destrucción del tejido blando. Efectos de una vasculopatía periférica, incluido el fenómeno del Raynaud, se observaron en informes posteriores a la autorización de comercialización a diferentes tiempos y en dosis terapéuticas en todos los grupos etarios a lo largo de todo el ciclo de tratamiento. Los signos y síntomas generalmente mejoraron luego de una reducción de la dosis o la discontinuación del medicamento. Se necesita realizar una cuidadosa observación de los cambios dactilares durante el tratamiento con estimulantes (5.6) En algunos pacientes resultaría adecuado llevar a cabo una evaluación clínica detallada (por ej., derivar a un reumatólogo).

5.7 Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico, una reacción potencialmente con riesgo de muerte, puede presentarse cuando se usan anfetaminas en combinación con otros fármacos que afectan los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos tales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, bupiriona y Hierba de San Juan [*ver Interacciones Medicamentosas (7.1)*]. Es sabido que las anfetaminas y sus derivados son metabolizados, en algún grado, por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y exhibe una inhibición menor del metabolismo por CYP2D6 [*ver Farmacología Clínica (12.3)*]. Existe la posibilidad de una interacción farmacocinética con la administración concomitante de inhibidores de la CYP2D6 que pudiera aumentar el riesgo de un aumento de la exposición al metabolito activo de VYVANSE (dextroanfetamina). En estos casos, considere el uso de un medicamento alternativo no serotoninérgico o un medicamento alternativo que no inhiba la CYP2D6 [*ver Interacciones Medicamentosas (7.1)*]. Los síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ej., taquicardia, presión arterial inestable, mareos, diaforesis, rubefacción, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ej., temblor, rigidez, mioclonos, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Está contraindicado el uso concomitante de VYVANSE con medicamentos IMAO [ver *Contraindicaciones (4)*].

Discontinúe inmediatamente el tratamiento con VYVANSE y cualquier agente serotoninérgico concomitante si se presentan síntomas del síndrome serotoninérgico, e inicie un tratamiento sintomático de apoyo. El uso concomitante de VYVANSE con otros medicamentos serotoninérgicos o inhibidores de la CYP2D6 debiera efectuarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. Si está clínicamente justificado, considere iniciar el uso de VYVANSE con dosis más bajas, hacer el seguimiento a los pacientes en busca del síndrome serotoninérgico durante el inicio o ajuste del medicamento, e informar a los pacientes del aumento del riesgo de presentar un síndrome serotoninérgico.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan con más detalle en otras secciones de la información escrita del producto:

- Conocida hipersensibilidad a los productos anfetamínicos o a otros ingredientes presentes en VYVANSE [ver *Contraindicaciones (4)*].
- Crisis hipertensiva cuando se usa concomitantemente con inhibidores de la monoamino oxidasa [ver *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].
- Dependencia al medicamento [ver *Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Adicción y Dependencia al Medicamento (9.2, 9.3)*].
- Reacciones Cardiovasculares Serias [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Aumento de la Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Reacciones Adversas Psiquiátricas [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Supresión del crecimiento [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Síndrome serotoninérgico [ver *Advertencias y Precauciones (5.7)*].

6.1 Experiencia Alcanzada en los Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad

Los datos de seguridad en esta sección se basan en los datos provenientes de estudios clínicos controlados, grupo paralelo, 4 semanas de duración, sobre el uso de VYVANSE en pacientes pediátricos y adultos con ADHD [ver *Estudios Clínicos (14.1)*].

Reacciones Adversas Asociadas a la Discontinuación del Tratamiento en los Estudios Clínicos de ADHD

En el estudio clínico controlado en pacientes de 6 a 12 años de edad (Estudio 1), el 8% (18/218) de los pacientes tratados con VYVANSE discontinuaron debido a reacciones adversas, comparado con el 0% (0/72) de aquellos tratados con placebo. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (1% o más y dos veces la tasa con placebo) fueron los criterios de voltaje ECG para hipertrofia ventricular, tic, vómitos, hiperactividad psicomotora, insomnio, disminución del apetito y erupción [2 casos de cada reacción adversa, es decir, 2/218 (1%)]. Reacciones adversas reportadas con menor frecuencia (menos del 1% o menos de dos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

veces la tasa con placebo) incluyeron dolor en la parte superior del abdomen, sequedad de la boca, baja de peso, mareos, somnolencia, logorrea, dolor torácico, irritabilidad e hipertensión.

En el estudio clínico controlado en pacientes de 13 a 17 años de edad (Estudio 4), el 3% (7/233) de los pacientes tratados con VYVANSE discontinuaron debido a reacciones adversas, comparado con el 1% (1/77) de aquellos tratados con placebo. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (1% o más y dos veces la tasa con placebo) fueron disminución del apetito (2/233; 1%) e insomnio (2/233; 1%). Reacciones adversas reportadas con menos frecuencia (menos del 1% o menos que el doble de la tasa con placebo) incluyen irritabilidad, dermatilomanía, cambios de estado de ánimo, y disnea.

En el estudio clínico controlado en pacientes adultos (Estudio 7), el 6% (21/358) de los pacientes tratados con VYVANSE discontinuaron debido a reacciones adversas, comparado con el 2% (1/62) de aquellos tratados con placebo. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (1% o más y dos veces la tasa con placebo) fueron insomnio (8/358; 2%), taquicardia (3/358; 1%), irritabilidad (2/358; 1%), hipertensión (4/358; 1%), cefalea (2/358; 1%), ansiedad (2/358; 1%) y disnea (3/358; 1%). Reacciones adversas reportadas con menor frecuencia (menos del 1% o menos de dos veces la tasa con placebo) incluyeron palpitaciones, diarrea, náuseas, disminución del apetito, mareos, agitación, depresión, paranoia e inquietud.

Reacciones Adversas que se Producen con una Incidencia \geq 5% o Más Entre los Pacientes con ADHD Tratados con VYVANSE en los Estudios Clínicos

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 5% y con una tasa al menos del doble que con placebo) reportadas en niños, adolescentes y/o adultos fueron anorexia, ansiedad, disminución del apetito, baja de peso, diarrea, mareos, sequedad de la boca, irritabilidad, insomnio, náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, y vómitos.

Reacciones Adversas que se Producen con una Incidencia del 2 % o Más Entre los Pacientes con ADHD Tratados con VYVANSE en los Estudios Clínicos

En las Tablas 1, 2 y 3 a continuación se presentan las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos de 6 a 12 años (Estudio 1), pacientes adolescentes de 13 a 17 años (Estudio 4) y en pacientes adultos (Estudio 7) tratados con VYVANSE o placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas por 2% o más de los niños (entre 6 y 12 años de edad) con ADHD que toman VYVANSE y con al menos el doble de la incidencia observada en pacientes que toman placebo en un estudio clínico de 4 semanas de duración (Estudio 1)

	VYVANSE (n=218)	Placebo (n=72)
Disminución del apetito	39%	4%
Insomnio	22%	3%
Dolor en la zona superior del abdomen	12%	6%
Irritabilidad	10%	0%
Vómitos	9%	4%
Baja de peso	9%	1%
Náuseas	6%	3%
Sequedad de la boca	5%	0%
Mareos	5%	0%
Inestabilidad afectiva	3%	0%
Exantema (erupción)	3%	0%
Pirexia	2%	1%
Somnolencia	2%	1%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Tic	2%	0%
Anorexia	2%	0%

Tabla 2 Reacciones adversas reportadas por 2% o más de los pacientes adolescentes (entre 13 y 17 años de edad) con ADHD que toman VYVANSE y con al menos el doble de la incidencia observada en pacientes que toman placebo en un estudio clínico de 4 semanas de duración (Estudio 4)

	VYVANSE (n=233)	Placebo (n=77)
Disminución del apetito	34%	3%
Insomnio	13%	4%
Baja de peso	9%	0%
Sequedad de la boca	4%	1%
Palpitaciones	2%	1%
Anorexia	2%	0%
Temblores	2%	0%

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas por 2% o más de los pacientes adultos con ADHD que toman VYVANSE y con al menos el doble de la incidencia observada en pacientes que toman placebo en un estudio clínico de 4 semanas de duración (Estudio 7)

	VYVANSE (n=358)	Placebo (n=62)
Disminución del apetito	27%	2%
Insomnio	27%	8%
Sequedad de la boca	26%	3%
Diarrea	7%	0%
Náuseas	7%	0%
Ansiedad	6%	0%
Anorexia	5%	0%
Sensación de desasosiego	4%	0%
Agitación	3%	0%
Aumento de la presión arterial	3%	0%
Hiperhidrosis	3%	0%
Inquietud	3%	0%
Baja de peso	3%	0%
Disnea	2%	0%
Aumento de la frecuencia cardíaca	2%	0%
Temblores	2%	0%
Palpitaciones	2%	0%

Además, en la población adulta se observó disfunción eréctil en el 2,6% de los hombres que toman VYVANSE y 0% en los que toman placebo; se observó una disminución de la libido en el 1,4% de los sujetos que reciben VYVANSE y en el 0% de aquellos que reciben placebo.

Adelgazamiento y Enlentecimiento de la Velocidad de Crecimiento en Pacientes Pediátricos con ADHD

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

En un estudio controlado de VYVANSE en niños entre 6 y 12 años de edad (Estudio 1), el adelgazamiento promedio respecto del valor basal luego de 4 semanas de terapia fue de -0,9, -1,9 y -2,5 libras, respectivamente, para pacientes que recibieron 30, 50 y 70 mg de VYVANSE, comparado con el aumento de peso en 1 libra para los pacientes que recibieron placebo. Dosis más altas estuvieron asociadas con un mayor adelgazamiento con 4 semanas de tratamiento. Un meticuloso seguimiento del peso de los niños entre 6 y 12 años que recibieron VYVANSE durante 12 meses sugiere que los niños medicados constantemente (es decir, tratamiento durante 7 días de la semana a lo largo del año) tienen una tasa de crecimiento más lenta, medida por el peso corporal según lo demostrado por el cambio promedio normalizado por edad y sexo respecto al valor basal en el percentil, de -13,4 durante 1 año (los percentiles promedio basal y a los 12 meses fueron 60,9 y 47,2, respectivamente). En un estudio controlado de 4 semanas de duración de VYVANSE en adolescentes entre 13 y 17 años de edad, el adelgazamiento promedio entre el valor basal y el punto de determinación fue de -2,7, -4,3 y -4,8 libras, respectivamente, para los pacientes que recibieron 30, 50 y 70 mg de VYVANSE, comparado con el aumento de peso de 2,0 libras para los pacientes que recibieron placebo.

Un seguimiento meticuloso del peso y estatura de niños entre 7 y 10 años de edad que fueron aleatorizados a grupos de tratamiento con metilfenidato o sin medicamento durante 14 meses, así como también en subgrupos

de niños recientemente tratados con metilfenidato o sin medicamento durante 36 meses (en las edades de 10 y 13), sugiere que los niños medicados de manera constante (es decir, con tratamiento los 7 días de la semana durante todo el año) tienen una tasa de crecimiento temporalmente más lenta (en promedio, un total de casi 2 cm menos de crecimiento en estatura y 2,7 kg menos de crecimiento en peso durante 3 años), sin evidencia de crecimiento de rebote durante este período del desarrollo. En un estudio controlado de anfetamina (proporción de enantiómero d/l de 3:1) en adolescentes, el cambio promedio del peso respecto del valor basal dentro de las 4 semanas iniciales de terapia fue de -1,1 libra y -2,8 libras, respectivamente, para pacientes que recibieron 10 y 20 mg de anfetamina. Dosis más altas estuvieron asociadas con pérdidas mayores de peso dentro de las 4 semanas iniciales de tratamiento [*ver Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Adelgazamiento en Adultos con ADHD

En el estudio controlado en adultos (Estudio 7), el adelgazamiento promedio después de 4 semanas de terapia fue de 2,8 libras, 3,1 libras y 4,3 libras en el caso de pacientes que recibieron dosis finales de 30 mg, 50 mg y 70 mg de VYVANSE, respectivamente, comparado con un aumento de peso de 0,5 libras en pacientes que recibieron placebo.

6.2 Experiencia posterior a la autorización de comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de VYVANSE posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indefinido, no siempre es posible estimar con confianza sus frecuencias o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Estos eventos son los siguientes: cardiomiopatía, midriasis, diplopía, dificultades con la acomodación de la vista, visión borrosa, hepatitis eosinofílica, reacción anafiláctica, hipersensibilidad, discinesia, disgeusia, tics, bruxismo, depresión, dermatilomanía, alopecia, agresividad, síndrome de Stevens-Johnson, dolor torácico, angioedema, urticaria, convulsiones, cambios de la libido, erecciones frecuentes o prolongadas, estreñimiento y rabdomiolisis.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con las anfetaminas**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Tabla 5 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con las anfetaminas

<i>Inhibidores de la MAO (IMAO)</i>	
Efecto clínico	Los antidepresivos IMA enlentecen el metabolismo de las anfetaminas, aumentando sus efecto sobre la liberación de norepinefrina y otras monoaminas desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas provocando cefaleas y otros signos de crisis hipertensiva. Se pueden producir efectos neurológicos tóxicos e hiperpirexia maligna, a veces con resultado de muerte.
Intervención	No administrar VYVANSE durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de IMAO [ver <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Ejemplos	selegilina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina
<i>Medicamentos serotoninérgicos</i>	
Efecto clínico	El uso concomitante de VYVANSE y medicamentos serotoninérgicos aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.
Intervención	Iniciar con dosis más bajas y someter al paciente a seguimiento en busca de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico, en especial durante el inicio de VYVANSE o un aumento de la dosis. Si se presenta el síndrome serotoninérgico discontinúe VYVANSE y los medicamentos serotoninérgicos concomitantes [ver <i>Advertencias y Precauciones (5.7)</i>].
Ejemplos	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, bupiriona, Hierba de San Juan
<i>Inhibidores de la CYP2D6</i>	
Efecto clínico	El uso concomitante de VYVANSE e inhibidores de la CYP2D6 puede aumentar la exposición a dextroanfetamina , el metabolito activo de VYVANSE comparado con el uso del fármaco solo y aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.
Intervención	Iniciar con dosis más bajas y someter al paciente a seguimiento en busca de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico, en especial durante el inicio de VYVANSE o después de un aumento de la dosis. Si se presenta el síndrome serotoninérgico discontinúe VYVANSE y el inhibidor de la CYP2D6 [ver <i>Advertencias y Precauciones (5.7) y Sobredosis (10)</i>].
Ejemplos	paroxetina y fluoxetina (también fármacos serotoninérgicos), quinidina, ritonavir
<i>Agentes Alcalinizantes</i>	
Efecto clínico	Los agentes alcalinizantes urinarios pueden aumentar los niveles sanguíneos de anfetamina y potenciar su acción.
Intervención	Se debiera evitar la administración concomitante de VYVANSE y agentes alcalinizantes urinarios.
Ejemplos	Agentes alcalinizantes urinarios (por ej., acetazolamida, algunas tiazidas).
<i>Agentes Acidificantes</i>	
Efecto clínico	Los agentes acidificantes urinarios pueden disminuir los niveles sanguíneos de las anfetaminas y por tanto reducir su eficacia.
Intervención	Aumentar la dosis sobre la base de la respuesta clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Ejemplos	Agentes acidificantes urinarios (por ej., cloruro de amonio, fosfato ácido de sodio, sales de metenamina).
Antidepresivos Tricíclicos	
Efecto clínico	Pueden aumentar la actividad de los antidepresivos tricíclicos o agentes simpaticomiméticos provocando un aumento notable y sostenido de la concentración de d-anfetamina en el cerebro; pueden potenciarse los efectos cardiovasculares.
Intervención	Someter a un seguimiento frecuente y ajustar o usar una terapia alternativa basado en la respuesta clínica.
Ejemplos	desipramina, protriptilina

7.2 Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con VYVANSE

Desde una perspectiva farmacocinética no es necesario realizar un ajuste de la dosis de VYVANSE cuando se administra concomitante con guanfacina, venlafaxina u omeprazol. Además no resulta necesario un ajuste de la dosis de guanfacina o venlafaxina cuando se coadministra VYVANSE [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

Desde un punto de vista farmacocinético no es necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos que son sustrato de la CYP1A2 (por ej., teofilina, duloxetina, melatonina), CYP2D6 (por ej., atomoxetina, desipramina, venlafaxina), CYP2C19 (por ej., omeprazol, lansoprazol, clobazam) y CYP3A4 (por ej., midazolam, pimozida, simvastatina) cuando se administra concomitantemente VYVANSE [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Los limitados datos disponibles obtenidos desde la literatura publicada e informes posteriores a la autorización de comercialización acerca del uso de VYVANSE en mujeres embarazadas no son suficientes para informar un riesgo, asociado al medicamento, de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo. Se han observado resultados adversos del embarazo, incluyendo parto prematuro y bajo peso al nacer en niños nacidos de madres dependientes de anfetaminas [ver *Consideraciones Clínicas*]. En estudios de reproducción en animales, la lisdexanfetamina dimesilato (una prodroga de la d-anfetamina) no tuvo efectos sobre el desarrollo morfológico embriofetal o la supervivencia cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante todo el período de organogénesis. No se realizaron estudios prenatales y postnatales con lisdexanfetamina dimesilato. Sin embargo, la administración de anfetamina (relación d-/l- de 3:1) a ratas preñadas durante la gestación y lactancia provocó una disminución en la supervivencia de las crías y una disminución en el peso corporal de las crías que se correlacionó con un retardo en las referencias de desarrollo a dosis clínicamente relevantes de anfetamina. Además, se observaron efectos adversos sobre el desempeño reproductivo en crías cuyas madres fueron tratadas con anfetaminas. También se han informado efectos neuroquímicos y conductuales a largo plazo en estudios de desarrollo en animales usando dosis clínicamente relevantes de anfetamina [ver *Datos*].

Se desconoce el riesgo base estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos poseen un riesgo base de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo base estimado de defectos mayores de nacimiento abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**Consideraciones Clínicas*Reacciones Adversas Fetales/Neonatales*

Las anfetaminas, como el VYVANSE, provocan vasoconstricción y por tanto pueden disminuir la perfusión placentaria. Además, las anfetaminas pueden estimular las contracciones uterinas aumentando el riesgo de parto prematuro. Los lactantes nacidos de madres dependientes de las anfetaminas tienen un riesgo aumentado de parto prematuro y bajo peso al nacer.

Someta a seguimiento a los lactantes nacidos de madres que toman anfetaminas en busca de síntomas de privación tales como dificultades para alimentarse, irritabilidad, agitación y somnolencia excesiva.

Datos*Datos en Animales*

La lisdexanfetamina dimesilato no tuvo efectos aparentes sobre el desarrollo morfológico embriofetal o la supervivencia cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante todo el período de organogénesis en dosis de hasta 40 y 120 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son aproximadamente 4 y 27 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 70 mg/día administrada a adolescentes, sobre la base de los mg/m² de área de superficie corporal.

Se condujo un estudio con anfetamina (una relación de enantiómeros d-/l- de 3:1) en el que ratas preñadas recibieron dosis orales diarias de 2, 6 y 10 mg/kg desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Estas dosis son aproximadamente 0,8, 2 y 4 veces la MRHD de la anfetamina (relación de d-/l- de 3:1) para adolescentes de 20 mg/día, sobre la base de mg/m². Todas las dosis provocaron hiperactividad y una disminución en el aumento de peso de las madres. Con todas las dosis se observó una disminución de la supervivencia de las crías. Se observó una disminución del peso corporal de las crías con 6 y 10 mg/kg, lo que se correlaciona con retardos en las referencias de desarrollo, tales como la separación prepucial y apertura vaginal. Se observó un aumento de la actividad locomotriz con 10 mg/kg el día 22 posterior al parto pero no a las 5 semanas posteriores al destete. Cuando se examinó el desempeño reproductivo de las crías se observó una disminución en la maduración, aumento de peso gestacional, número de implantaciones y número de crías nacidas en el parto en el grupo cuyas madres habían recibido 10 mg/kg.

Algunos estudios en roedores obtenidos de la literatura indican que la exposición prenatal o postnatal temprana a anfetamina (d- o d, l-) en dosis similares a aquellas usadas clínicamente puede resultar en alteraciones neuroquímicas y conductuales a largo plazo. Los efectos conductuales informados incluyen déficit en aprendizaje y memoria, alteración de la actividad locomotriz, y cambios en la función sexual.

8.2 LactanciaResumen del riesgo

La lisdexanfetamina es una prodroga de la dextroanfetamina. Basado en reportes de casos limitados presentes en la literatura publicada, la anfetamina (d- o d, l-) está presente en la leche humana, en dosis relativa para infantes de 2% a 13,8% de la dosis materna ajustada por peso y una relación leche/plasma que fluctúa entre 1,0 y 7,5. No existen reportes de efectos adversos sobre el lactante amamantado. Se desconocen los efectos a largo plazo de la exposición a anfetamina sobre el neurodesarrollo de los lactantes. Es posible que dosis grandes de dextroanfetamina pudiesen interferir con la producción de leche, especialmente en mujeres cuya lactancia no está bien establecida. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, incluyendo reacciones cardiovasculares serias, aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, inhibición del crecimiento, y vasculopatía periférica, se aconseja a las pacientes no amamantar durante el tratamiento con VYVANSE.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg****8.4 Uso pediátrico****ADHD**

Se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos con ADHD de entre 6 y 17 años de edad [ver *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)* y *Estudios Clínicos (14.1)*]. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos por debajo de los 6 años de edad.

Inhibición del crecimiento

Se debiera monitorear el crecimiento durante el tratamiento con estimulantes, incluyendo VYVANSE, y los niños que no estén creciendo ni aumentando de peso según lo esperado podrían requerir que el tratamiento se interrumpa [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*, *Reacciones Adversas (6.1)*].

Datos en Crías de Animales

Estudios conducidos en crías de ratas y perros en dosis clínicamente relevantes mostraron una inhibición del crecimiento que presente reversión parcial o completa en el caso de perros y ratas hembra pero no en el caso de ratas macho después de un período de recuperación de 4 semanas sin medicamento.

Se condujo un estudio en el que crías de rata recibieron dosis orales de 4, 10 o 40 mg/kg/día de lisdexanfetamina dimesilato desde el día 7 hasta el día 63 de edad. Estas dosis corresponden aproximadamente a 0,3, 0,7 y 3 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 70 mg sobre la base de los mg/m² del área de superficie corporal para un niño. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en el consumo de alimento, aumento de peso corporal y en la longitud entre la corona y la grupa; después de un período de recuperación de 4 semanas sin medicamento, el peso corporal y la longitud entre corona y grupa se habían recuperado ostensiblemente en las hembras pero aún se encontraban bastante reducidos en los machos. El tiempo hasta la apertura vaginal se apreció retardado en hembras con la dosis más alta, pero no hubo efectos del medicamento sobre la fertilidad cuando los animales fueron apareados a partir del día 85 de edad.

En un estudio en el que crías de perro recibieron lisdexanfetamina dimesilato durante 6 meses comenzando a las 10 semanas de edad, se observó una disminución en el aumento del peso corporal con todas las dosis examinadas (2, 5 y 12 mg/kg/día, que corresponden aproximadamente a 0,5, 1 y 3 veces la dosis diaria máxima recomendada sobre la base de los mg/m² para un niño). Este efecto se revirtió parcial o totalmente durante un período de recuperación de 4 semanas sin medicamento.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de VYVANSE no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años de edad y más para determinar si ellos responden de manera diferente o no comparado con los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada y datos farmacocinéticos [ver *Farmacología Clínica (12.3)*] no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y aquellos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debiera comenzar con el límite inferior del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas.

8.6 Insuficiencia renal

Debido a la reducción del clearance en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR 15 a < 30 ml/min/1,73 m²), la dosis máxima no debiera sobrepasar los 50 mg/día. La dosis máxima recomendada en pacientes con ESRD (GFR < 15 ml /min /1,73 m²) es 30 mg/día [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

La lisdexanfetamina y la d-anfetamina no son dializables.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg****8.7 Sexo**

No es necesario realizar ningún ajuste en la dosis de VYVANSE basado en el sexo [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA A DROGAS**9.1 Abuso**

Los estimulantes del SNC, incluido VYVANSE, otras anfetaminas y productos que contienen metilfenidato, tienen una alta posibilidad de adicción. La adicción se caracteriza por un deterioro del control sobre el uso del medicamento, uso compulsivo, uso continuo a pesar del daño, y la necesidad imperiosa.

Los signos y síntomas de adicción a estimulantes del SNC pueden incluir un aumento de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y/o sudoración, pupilas dilatadas, hiperactividad, inquietud, insomnio, disminución del apetito, pérdida de la coordinación, temblores, piel enrojecida, vómitos y/o dolor abdominal. También se ha observado ansiedad, psicosis, hostilidad, agresividad, ideas suicidas u homicidas. Los adictos a estimulantes del SNC pueden masticar, inhalar, inyectarse o usar cualquier otra vía inadecuada de administración lo que puede resultar en sobredosis y muerte [ver *Sobredosis (10)*].

Para reducir la adicción a estimulantes del SNC, incluyendo VYVANSE, determine el riesgo de adicción antes de indicar el producto. Después de indicar el producto, conserve rigurosamente los registros de prescripción, eduque a los pacientes y sus familias acerca de la adicción y del almacenamiento y eliminación adecuados de los estimulantes del SNC, efectúe un seguimiento en busca de signos y síntomas de adicción mientras se encuentran bajo terapia, y reevalúe la necesidad de usar VYVANSE.

Estudios de VYVANSE en adictos a medicamentos

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de propensión al abuso en 38 pacientes con adicción a medicamentos usando dosis únicas de 50, 100 o 150 mg de VYVANSE, 40 mg de d-anfetamina sulfato de liberación inmediata (una sustancia controlada tipo II) y 200 mg de dietilpropión clorhidrato (una sustancia controlada tipo IV). Una dosis de 100 mg de VYVANSE produjo una cantidad significativamente menor de "Efectos relacionados con el Medicamento" según lo medido mediante el puntaje del Cuestionario de Calificación del Medicamento realizado por el Sujeto, comparado con 40 mg de d-anfetamina; y 150 mg de VYVANSE demostraron "Efectos relacionados con el Medicamento" similares comparado con 40 mg de d-anfetamina y 200 mg de dietilpropión.

La administración intravenosa de 50 mg de lisdexanfetamina dimesilato a individuos con antecedentes de adicción a drogas produjo respuestas subjetivas positivas en las escalas de medición de "Vinculación con la Droga", "Euforia", "Efectos de Anfetamina" y "Efectos de Bencedrina" que fueron mayores que con placebo, pero menores que aquellas producidas por una dosis equivalente (20 mg) de d-anfetamina intravenosa.

9.2 Dependencia**Tolerancia**

Es posible que ocurra tolerancia (un estado de adaptación donde la exposición a un medicamento resulta en una reducción de los efectos deseados y/o no deseados de un medicamento con el transcurso del tiempo) durante la terapia crónica con estimulantes del SNC, incluido VYVANSE.

Dependencia

En los pacientes tratados con estimulantes del SNC, incluido VYVANSE, puede ocurrir dependencia física (un estado de adaptación manifestado por un síndrome de privación producido por el cese abrupto, reducción rápida de la dosis, o administración de un antagonista). Los síntomas de privación después del cese abrupto luego de una administración prolongada de dosis alta de estimulantes del SNC incluyen fatiga extrema y depresión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

10 SOBREDOSIS

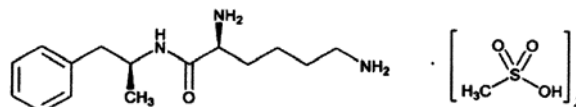
La respuesta individual de los pacientes a las anfetaminas varía ampliamente. Se pueden producir síntomas tóxicos idiosincráticamente a bajas dosis.

Las manifestaciones de una sobredosis de anfetaminas incluyen inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración rápida, confusión, agresividad, alucinaciones, estados de pánico, hiperpirexia y rabiomiolisis. Fatiga y depresión usualmente siguen a la estimulación del sistema nervioso central. Se ha reportado síndrome serotoninérgico con el uso de anfetaminas, incluido VYVANSE. Los efectos cardiovasculares incluyen arritmias, hipertensión o hipotensión, y colapso circulatorio. Los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. La intoxicación fatal es habitualmente precedida de convulsiones y coma.

La lisdexanfetamina y la d-anfetamina no son dializables.

11 DESCRIPCIÓN

VYVANSE (lisdexanfetamina dimesilato), un estimulante del SNC, es para administración oral una vez al día. El nombre químico de la lisdexanfetamina dimesilato es (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-metil-2-feniletil] hexanamida dimetanosulfonato. La fórmula molecular es $C_{15}H_{25}N_3O \cdot (CH_4O_3S)_2$, que corresponde a un peso molecular de 455,60. La estructura química es:



La Lisdexanfetamina dimesilato es un polvo blanco a blanco opaco soluble en agua (792 mg/ml).

Las cápsulas de VYVANSE contienen 30 mg, 50 mg, y 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato (equivalente a 17,3 mg, 28,9 mg, y 40,5 mg de lisdexanfetamina).

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y **estearato de magnesio**. **La composición de las cápsulas es:** gelatina, dióxido de titanio y 1 o más de los siguientes: **colorante** FD&C Rojo N° 3, **colorante** FD&C Amarillo N° 6 y **colorante** FD&C Azul N° 1.

La composición de la tinta de impresión es: goma laca (Shellac), propilenglicol, amoníaco, hidróxido de potasio y óxido de hierro, negro

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de acción**

La lisdexanfetamina dimesilato es una prodroga de la dextroanfetamina. Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminas con actividad estimulante del SNC. Se desconoce el modo exacto de la acción terapéutica en ADHD.

12.2 Farmacodinamia

Las anfetaminas bloquean la recaptación de norepinefrina y dopamina dentro de la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas dentro del espacio extraneuronal. La droga original, la lisdexanfetamina, no se enlaza a los sitios responsables de la recaptación de norepinefrina y dopamina *in vitro*.

12.3 Farmacocinética

Se han conducido estudios farmacocinéticos luego de la administración oral de lisdexanfetamina mesilato en adultos y niños (entre 6 y 12 años de edad) con ADHD. Después de la administración de una dosis única de lisdexanfetamina dimesilato se encontró que la farmacocinética de la dextroanfetamina era lineal entre 30 mg y 70 mg en un estudio pediátrico, y entre 50 mg y 250 mg en un estudio en adultos. Los parámetros

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

farmacocinéticos de la dextroanfetamina luego de la administración de lisdexanfetamina dimesilato en adultos exhibieron una baja variabilidad entre sujetos (< 25%) y en un mismo sujeto (< 8%). No existe acumulación de lisdexanfetamina ni dextroanfetamina en el estado estacionario en adultos sanos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia por sobre la dosis máxima recomendada de 70 mg.

Absorción

Luego de la administración oral de una dosis única de VYVANSE en cápsulas (30 mg, 50 mg o 70 mg) en pacientes con edades entre 6 y 12 años con ADHD en condiciones de ayuno, la $T_{máx}$ de lisdexanfetamina y dextroanfetamina se alcanzó en aproximadamente 1 hora y 3,5 horas posterior a la dosis, respectivamente. Los valores de **ABC** y $C_{máx}$ normalizados por Peso/Dosis fueron los mismos en pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad que en adultos luego de dosis únicas de 30 mg a 70 mg de VYVANSE en cápsulas.

Efecto del Alimento

Ni el alimento (una comida rica en grasas o yogurt) ni el jugo de naranja afecta los valores observados de **ABC** y $C_{máx}$ de la dextroanfetamina en adultos sanos después de la administración de una dosis oral única de 70 mg de VYVANSE en cápsulas. El alimento prolonga la $T_{máx}$ en aproximadamente 1 hora (de 3,8 horas en ayunas a 4,7 horas después de una comida rica en grasas o a 4,2 horas con yogurt). Luego de estar en ayunas por 8 horas, los valores de **ABC** para la dextroanfetamina luego de la administración oral de lisdexanfetamina dimesilato en solución y como cápsulas intactas fueron equivalentes.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de lisdexanfetamina inalterada son bajas y transitorias, generalmente llegan a ser no cuantificables luego de 8 horas desde la administración. La vida media de eliminación plasmática de la lisdexanfetamina habitualmente promedia menos de 1 hora en los estudios de lisdexanfetamina en voluntarios. La vida media de eliminación plasmática promedio de la dextroanfetamina fue de casi 12 horas después de la administración oral de lisdexanfetamina dimesilato.

Metabolismo

La lisdexanfetamina se convierte a dextroanfetamina y l-lisina principalmente en la sangre debido a la actividad hidrolítica de los eritrocitos después de la administración oral de lisdexanfetamina dimesilato. Datos *in vitro* demostraron que los eritrocitos tienen una alta capacidad de metabolismo de la lisdexanfetamina; se produjo una hidrólisis importante incluso con bajos niveles de hematocrito (33% del valor normal). La lisdexanfetamina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450.

Excreción

Luego de la administración oral de una dosis de 70 mg de lisdexanfetamina dimesilato radiomarcada a 6 sujetos sanos, aproximadamente el 96% de la radioactividad de la dosis oral se recuperó en la orina y sólo un 0,3% se recuperó en las heces durante un período de 120 horas. De la radioactividad recuperada en la orina, un 42% estaba relacionada con la anfetamina, un 25% con ácido hipúrico y un 2% con lisdexanfetamina inalterada.

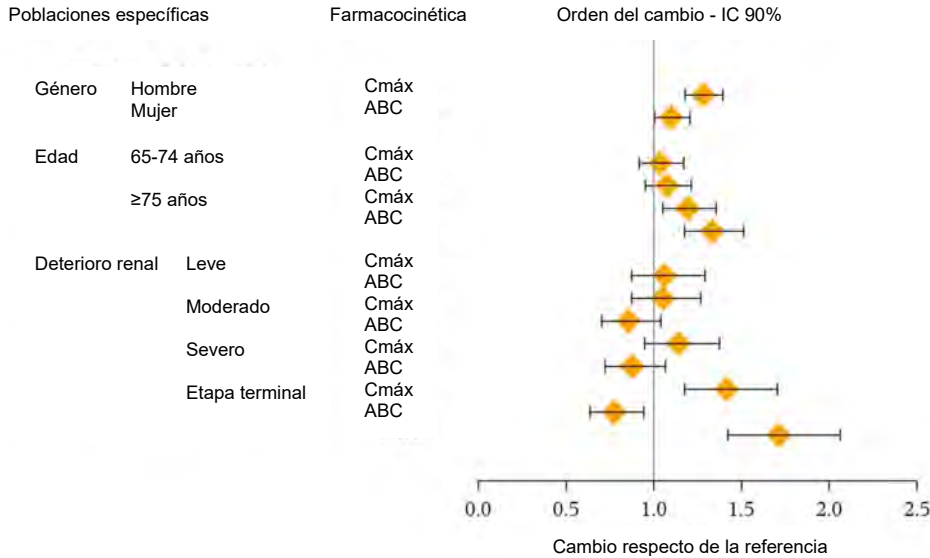
Poblaciones Específicas

En la Figura 1 se resumen las exposiciones de dextroanfetamina en poblaciones específicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Figura 1: Poblaciones Específicas:*

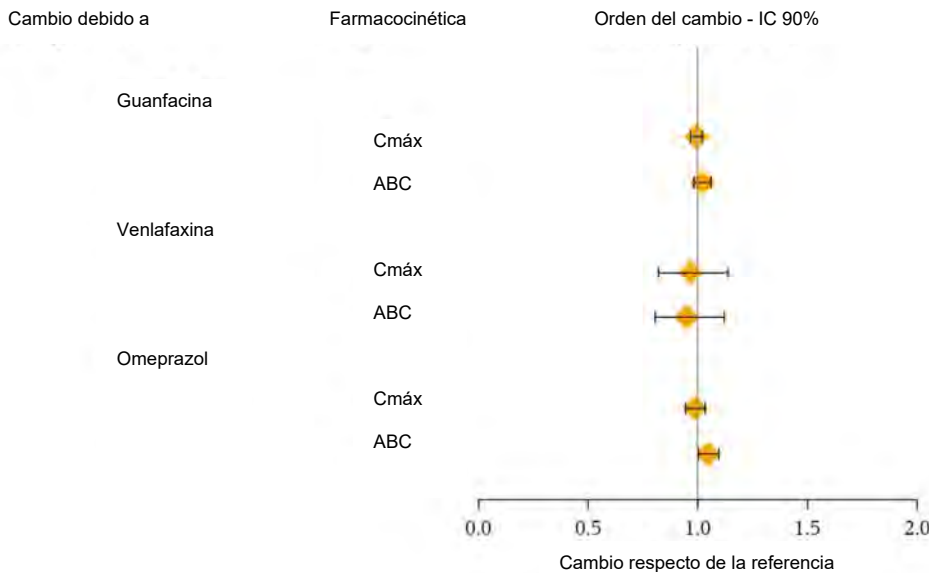


*La Figura 1 muestra las razones de las medias geométricas y los límites de confianza del 90% para la C_{máx} y **ABC** de la d-anfetamina. La comparación por sexo usa a los hombres como referencia. La comparación por edad usa el rango 55-64 años como referencia.

Estudios de Interacción Farmacológica

En la Figura 2 se resumen los efectos de otros medicamentos sobre las exposiciones de la dextroanfetamina.

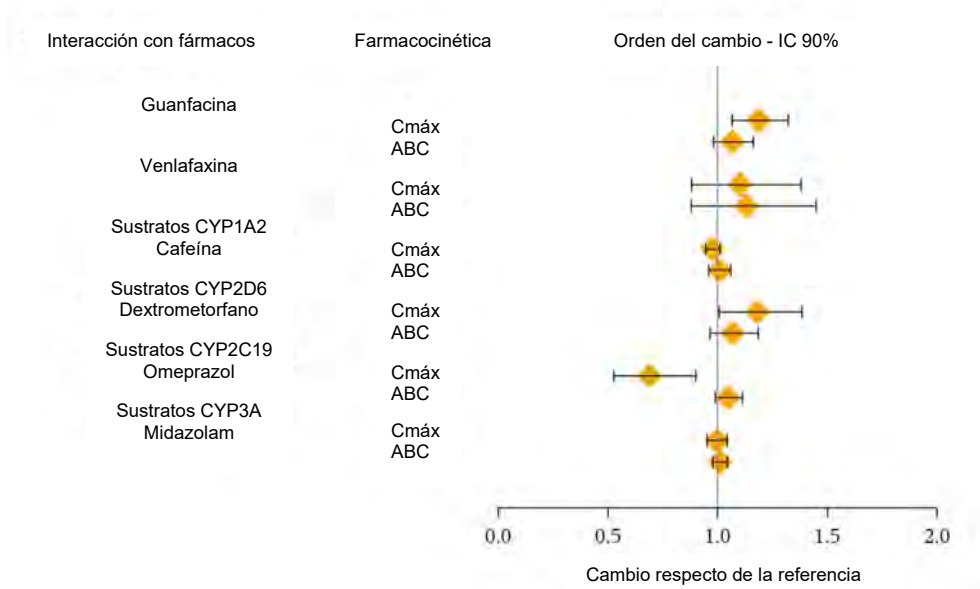
Figura 2: Efecto de Otros Medicamentos sobre VYVANSE:



En la Figura 3 se resumen los efectos de VYVANSE sobre las exposiciones de otros medicamentos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

Figura 3: Efecto de VYVANSE sobre Otros Medicamentos:



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de la lisdexanfetamina dimesilato. No se ha encontrado evidencia de carcinogenicidad en estudios donde se administró d- y l-anfetamina (proporción de enantiómeros 1:1) a ratones y ratas en la dieta durante 2 años en dosis de hasta 30 mg/kg/día en ratones macho, 19 mg/kg/día en ratones hembra y 5 mg/kg/día en ratas machos y hembras.

Mutagénesis

La lisdexanfetamina dimesilato no resultó clastogénica en la prueba *in vivo* de micronúcleo en médula ósea de ratón y fue negativa cuando se examinó en los componentes de *E. coli* y *S. typhimurim* de la prueba Ames y en ensayo *in vitro* en linfoma de ratón L5178Y/TK+.

Deterioro de la Fertilidad

La anfetamina (proporción de d/l enantiómeros de 3:1) no afectó de manera adversa la fertilidad o el desarrollo temprano del embrión en la rata a dosis de hasta 20 mg/kg/día.

13.2 Toxicología o Farmacología en Animales

La administración aguda de altas dosis de anfetamina (d- o d, l) se ha demostrado que produce efectos neurotóxicos duraderos, incluyendo daño irreversible de la fibra nerviosa en roedores. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de VYVANSE en el tratamiento de ADHD ha sido establecida en los siguientes estudios:

- Tres estudios de corto plazo en niños (6 a 12 años, Estudios 1, 2 y 3)
- Un estudio de corto plazo en adolescentes (13 a 17 años, Estudio 4)
- Un estudio de corto plazo en niños y adolescentes (6 a 17 años, Estudio 5)
- Dos estudios de corto plazo en adultos (18 a 55 años, Estudios 7 y 8)
- Dos estudios aleatorizados de privación en niños y adolescentes (6 a 17 años, Estudio 6) y en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

adultos (18 a 55 años, Estudio 9)

14.1 Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad (ADHD)Pacientes de 6 a 12 años de edad con ADHD

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, grupo paralelo (Estudio 1) en niños entre 6 y 12 años de edad (N=290) que cumplieron los criterios del DSM-IV para ADHD (ya sea el tipo combinado o el tipo hiperactivo-impulsivo). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis finales de 30 mg, 50 mg o 70 mg de VYVANSE o placebo una vez al día en la mañana por un total de cuatro semanas de tratamiento. Todos los sujetos que recibieron VYVANSE comenzaron con 30 mg durante la primera semana de tratamiento. Los sujetos asignados a los grupos con 50 mg y 70 mg de dosis fueron ajustados con incrementos de 20 mg por semana hasta alcanzar su dosis asignada. El criterio de eficacia primaria fue el cambio en el Puntaje Total entre el valor basal y el punto de evaluación en las calificaciones del investigador usando la Escala de Calificación de ADHD (ADHD-RS), un cuestionario de 18 ítems con un puntaje que fluctúa entre 0 y 54 puntos que mide los síntomas básicos del ADHD que incluye ambas subescalas de hiperactivo/impulsivo y falta de atención. El punto de determinación del criterio de valoración se definió como la última semana de tratamiento posterior a la aleatorización (es decir, las Semanas 1 a la 4) para la cual se obtuvo un puntaje válido. Todos los grupos de dosis con VYVANSE fueron superiores a placebo en el indicador de eficacia primaria. Los efectos promedio de todas las dosis fueron similares; sin embargo, la dosis más alta (70 mg/día) fue numéricamente superior a las dos dosis más bajas (Estudio 1 en la Tabla 7). Los efectos se mantuvieron a lo largo de todo el día sobre la base de las calificaciones de los padres (Escala Conners de Calificación de los Padres) en la mañana (aproximadamente a las 10 am), tarde (aproximadamente a las 2 pm) y al anochecer (aproximadamente a las 6 pm).

Se realizó un estudio análogo a una sala de clases, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de diseño cruzado (Estudio 2) en niños entre 6 y 12 años de edad (N=52) que cumplieron los criterios de DSM-IV para ADHD (ya sea el tipo combinado o el tipo hiperactivo-impulsivo). Luego de una optimización de la dosis durante 3 semanas en régimen abierto con Adderall XR, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para continuar con la misma dosis de Adderall XR, (10 mg, 20 mg o 30 mg), VYVANSE (30 mg, 50 mg, o 70 mg) o placebo una vez al día en la mañana durante 1 semana cada tratamiento. Se realizaron evaluaciones de eficacia a las 1, 2, 3, 4,5, 6, 8, 10 y 12 horas posteriores a la dosis usando los puntajes de Comportamiento según Swanson, Kotkin, Agler, M. Flynn y Pelham (SKAMP-DS), una subescala de 4 ítems de la SKAMP con puntajes que fluctúan entre 0 y 24 puntos que mide problemas conductuales conducentes a interrupciones en la sala de clases. Se observó una diferencia significativa en la conducta del paciente, basado en el promedio de las calificaciones realizadas por el investigador en el SKAMP-DS durante las 8 evaluaciones entre los pacientes cuando recibieron VYVANSE comparado con los pacientes cuando recibieron placebo (Estudio 2 en la Tabla 7). El efecto del medicamento alcanzó significancia estadística desde las 2 a 12 horas posteriores a la dosis, pero no fue significativo luego de 1 hora.

Se realizó un segundo estudio análogo a una sala de clases, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de diseño cruzado (Estudio 3) en niños entre 6 y 12 años de edad (N=129) que cumplieron los criterios de DSM-IV para ADHD (ya sea el tipo combinado o el tipo hiperactivo-impulsivo). Luego de una optimización de la dosis durante 4 semanas en régimen abierto con VYVANSE (30 mg, 50 mg, 70 mg), los pacientes fueron asignados aleatoriamente para continuar con la dosis optimizada de VYVANSE o placebo una vez al día en la mañana durante 1 semana cada tratamiento. Se observó una diferencia significativa en la conducta del paciente, basado en el promedio de calificaciones del investigador usando los puntajes en la escala SKAMP-Conducta a través de las 7 determinaciones realizadas a las 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,0 y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

13,0 horas posterior a la dosis, entre los pacientes que recibieron VYVANSE comparado con los pacientes que recibieron placebo (Estudio 3 en la Tabla 7, Figura 4).

Pacientes de 13 a 17 años de edad con ADHD

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con grupo paralelo (Estudio 4) en adolescentes entre 13 y 17 años de edad (N=314) que cumplieron los criterios de DSM-IV para ADHD. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 para recibir una dosis diaria matutina de VYVANSE (30 mg/día, 50 mg/día o 70 mg/día) o placebo por un total de cuatro semanas de tratamiento. Todos los sujetos que recibieron VYVANSE comenzaron con 30 mg durante la primera semana de tratamiento. Los sujetos asignados a los grupos con 50 mg y 70 mg de dosis fueron ajustados con incrementos de 20 mg por semana hasta alcanzar su dosis asignada. El criterio de eficacia primaria fue el cambio en el Puntaje Total entre el valor basal y el punto final en las calificaciones del investigador usando la Escala de Calificación de ADHD (ADHD-RS). El punto de determinación del criterio de valoración se definió como la última semana de tratamiento posterior a la aleatorización (es decir, las Semanas 1 a la 4) para la cual se obtuvo un puntaje válido. Todos los grupos de dosis con VYVANSE fueron superiores a placebo en el indicador de eficacia primaria (Estudio 4 en la Tabla 7).

Pacientes de 6 a 17 años de edad: Tratamiento a corto plazo en ADHD

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y agente activo, con grupo paralelo, de optimización de la dosis (Estudio 5) en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad (N=336) que cumplieron los criterios de DSM-IV para ADHD. En este estudio de ocho semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una dosis matutina diaria de VYVANSE (30, 50 o 70 mg/día), un control activo o placebo (1:1:1). El estudio consistió en una Selección y un Período de Reposo Farmacológico (hasta 42 días), un Período de Evaluación Doble-Ciego de 7 semanas (compuesto de un Período de Optimización de la Dosis de 4 semanas seguido de un Período de Mantenición de la Dosis de 3 semanas) y un Período de Reposo y Seguimiento de 1 semana. Durante el Período de Optimización de la Dosis, los sujetos fueron ajustados hasta que se alcanzó una dosis óptima, basado en la tolerabilidad y el criterio del investigador. VYVANSE mostró una eficacia significativamente mayor que el placebo. La reducción promedio ajustado por placebo respecto del valor basal en el puntaje total ADHD-RS-IV fue 18,6. Los sujetos que reciben VYVANSE también mostraron una mejoría mayor en la escala de calificación de Impresión Clínica Global - Mejoría (CGI-I) comparado con los sujetos que reciben placebo (Estudio 5 en la Tabla 7).

Pacientes de 6 a 17 años de edad: Tratamiento de mantención en ADHD

Estudio de Mantención de la Eficacia (Estudio 6) – Se realizó un estudio de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (N=276) que tenían el diagnóstico de ADHD (criterios de DSM-IV). Un total de 276 pacientes fueron incorporados al estudio, 236 pacientes participaron en el Estudio 5 y 40 sujetos incorporados directamente. Los sujetos fueron tratados con VYVANSE en régimen abierto por al menos 26 semanas antes de ser evaluados para ingresar al período de reposo aleatorizado. Los pacientes elegibles tuvieron que demostrar una respuesta al tratamiento según lo definido por un CGI-S < 3 y un Puntaje Total en la ADHD-RS ≤ 22. Los pacientes con una respuesta de tratamiento mantenida durante 2 semanas al final del período de tratamiento en régimen abierto fueron elegibles para ser aleatorizados al tratamiento en curso con la misma dosis de VYVANSE (N=78) o cambiados a placebo (N=79) durante la fase doble ciego. Los pacientes fueron observados en busca de una recaída (falla del tratamiento) durante la fase doble ciego de 6 semanas. Una proporción significativamente más baja de fallas del tratamiento se produjeron entre los sujetos con VYVANSE (15,8%) comparado con aquellos con placebo (67,5%) en el punto de valoración del período de reposo aleatorizado. La medición del punto de valoración se definió como la última semana de tratamiento posterior a la aleatorización en la que se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

obtuvo un Puntaje Total ADHD-RS y CGI-S. La falla en el tratamiento se definió como un aumento (empeoramiento) $\geq 50\%$ en el Puntaje Total de la ADHD-RS y un aumento de ≥ 2 puntos en el puntaje de la CGI-S comparado con los puntajes al ingreso dentro de la fase doble ciego de reposo aleatorizado. Los sujetos que se retiraron del período de reposo aleatorizado y que no proporcionaron datos de eficacia en su última visita bajo tratamiento fueron clasificados con fallas de tratamiento (Estudio 6, Figura 5).

Adultos: Tratamiento a corto plazo en ADHD

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con grupo paralelo (Estudio 7) en adultos entre 18 y 55 años de edad (N=420) que cumplieron los criterios de DSM-IV para ADHD. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis finales de 30 mg, 50 mg o 70 mg de VYVANSE o placebo por un total de cuatro semanas de tratamiento. Todos los sujetos que recibieron VYVANSE comenzaron con 30 mg durante la primera semana de tratamiento. Los sujetos asignados a los grupos con 50 mg y 70 mg de dosis fueron ajustados con incrementos de 20 mg por semana hasta alcanzar su dosis asignada. El criterio de eficacia primaria fue el cambio en el Puntaje Total entre el valor basal y el punto final en las calificaciones del investigador usando la Escala de Calificación de ADHD (ADHD-RS). El punto de determinación del criterio de valoración se definió como la última semana de tratamiento posterior a la aleatorización (es decir, las Semanas 1 a la 4) para la cual se obtuvo un puntaje válido. Todos los grupos de dosis con VYVANSE fueron superiores a placebo en el indicador de eficacia primaria (Estudio 7 en la Tabla 7).

El segundo estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, análogo modificado de una sala de clases (Estudio 8) de VYVANSE para simular un entorno laboral en 142 adultos de entre 18 y 55 años de edad que cumplieron los criterios de DSM-IV-TR para ADHD. Hubo una fase de optimización de la dosis, en régimen abierto, de 4 semanas, con VYVANSE (30 mg/día, 50 mg/día, o 70 mg/día en la mañana). Los sujetos fueron entonces aleatorizados a una de dos secuencias de tratamiento: 1) VYVANSE (dosis optimizada) seguido de placebo, cada uno durante 1 semana, o 2) placebo seguido de VYVANSE, cada uno durante 1 semana. Las determinaciones de eficacia ocurrieron al final de cada semana, usando la Medición Permanente de Rendimiento del Producto (PERMP), una prueba matemática ajustada por habilidad que mide la atención en ADHD. El puntaje total PERMP resulta de la suma del número de problemas matemáticos intentados más el número de problemas matemáticos resueltos correctamente. El tratamiento con VYVANSE, comparado con placebo, resultó en una mejoría estadísticamente significativa en la atención en todos los puntos de tiempo posterior a la dosis, según lo medido mediante los puntajes totales promedio de PERMP durante el curso de 1 día de evaluación, como también en cada punto de tiempo medido. Las determinaciones de PERMP fueron administradas previo a la dosis (-0,5 horas) y a las 2, 4, 8, 10, 12 y 14 horas posterior a la dosis (Estudio 8 en la Tabla 7, Figura 6).

Adultos: Tratamiento de mantención en ADHD

Se realizó un estudio de diseño de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en adultos entre 18 y 55 años de edad (N=123) que tenían un diagnóstico documentado de ADHD o cumplieron los criterios del DSM-IV para el ADHD. Al ingresar al estudio, los pacientes deben haber tenido documentación del tratamiento con VYVANSE por un mínimo de 6 meses y haber demostrado respuesta al tratamiento según lo definido por una Impresión Clínica Global-Severidad (GCI-S) ≤ 3 y un Puntaje Total en la ADHD-RS < 22 . El Puntaje Total ADHD-RS es una medida de los síntomas claves del ADHD. El puntaje CGI-S determina la impresión del médico del estatus mórbido actual del paciente y fluctúa entre 1 (ninguna enfermedad) a 7 (extremadamente enfermo). Los pacientes que mantenían una respuesta al tratamiento en la semana 3 de la fase abierta de tratamiento (N=116) resultaron elegibles para ser aleatorizados al tratamiento en curso con la misma dosis de VYVANSE (N=56) o cambiados a placebo (N=60) durante la fase doble ciego. Los pacientes fueron observados en busca de una recaída (falla del tratamiento) durante la fase doble ciego de 6 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

La variable de eficacia fue la proporción de pacientes con falla de tratamiento durante la fase doble ciego. La falla en el tratamiento se definió como un aumento (empeoramiento) $\geq 50\%$ en el Puntaje Total de la ADHD-RS y un aumento de ≥ 2 puntos en el puntaje de la CGI-S comparado con los puntajes al ingreso dentro de la fase doble ciego. La mantención de la eficacia para los pacientes tratados con VYVANSE quedó demostrada por la proporción significativamente más baja de fallas del tratamiento (9%) comparado con los pacientes que recibieron placebo (75%) en el punto de determinación durante la fase doble ciego (Estudio 9, Figura 7).

Tabla 7: Resumen de los resultados primarios de eficacia provenientes de estudios de corto plazo de VYVANSE en niños, adolescentes y adultos con ADHD

Número del estudio (Rango etario)	Criterio principal de valoración	Grupo de Tratamiento	Puntaje Promedio Basal (SD)	Cambio en la Media de Mínimos Cuadrados respecto del Valor Basal (SE)	Diferencia restando el Placebo ^a (CI del 95%)
Estudio 1 (6 - 12 años)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/día)*	43,2 (6,7)	-21,8 (1,6)	-15,6 (-19,9 ; -11,2)
		VYVANSE (50 mg/día)*	43,3 (6,7)	-23,4 (1,6)	-17,2 (-21,5 ; -12,9)
		VYVANSE (70 mg/día)*	45,1 (6,8)	-26,7 (1,5)	-20,5 (-24,8 ; -16,2)
		Placebo	42,4 (7,1)	-6,2 (1,6)	--
Estudio 2 (6 - 12 años)	SKAMP-DS promedio	VYVANSE (30, 50 o 70 mg/día)*	-- ^b	0,8 (0,1) ^d	-0,9 (-1,1 ; -0,7)
		Placebo	-- ^b	1,7 (0,1) ^d	--
Estudio 3 (6 - 12 años)	SKAMP-DS promedio	VYVANSE (30, 50 o 70 mg/día)*	0,9 (1,0) ^c	0,7 (0,1) ^d	-0,7 (-0,9 ; -0,6)
		Placebo	0,7 (0,9) ^c	1,4 (0,1) ^d	--
Estudio 4 (13 - 17 años)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/día)*	38,3 (6,7)	-18,3 (1,2)	-5,5 (-9,0 ; -2,0)
		VYVANSE (50 mg/día)*	37,3 (6,3)	-21,1 (1,3)	-8,3 (-11,8 ; -4,8)
		VYVANSE (70 mg/día)*	37,0 (7,3)	-20,7 (1,3)	-7,9 (-11,4 ; -4,5)
		Placebo	38,5 (7,1)	-12,8 (1,2)	--
Estudio 5 (6 - 17 años)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30, 50 o 70 mg/día)*	40,7 (7,3)	-24,3 (1,2)	-18,6 (-21,5 ; -15,7)
		Placebo	41,0 (7,1)	-5,7 (1,1)	--
Estudio 7 (18 - 55 años)	ADHD-RS-IV	VYVANSE (30 mg/día)*	40,5 (6,2)	-16,2 (1,1)	-8,0 (-11,5 ; -4,6)
		VYVANSE (50 mg/día)*	40,8 (7,3)	-17,4 (1,0)	-9,2 (-12,6 ; -5,7)
		VYVANSE (70 mg/día)*	41,0 (6,0)	-18,6 (1,0)	-10,4 (-13,9 ; -6,9)
		Placebo	39,4 (6,4)	-8,2 (1,4)	--
Estudio 8 (18 - 55 años)	PERMP promedio	VYVANSE (30, 50 o 70 mg/día)*	260,1 (86,2) ^c	312,9 (8,6) ^d	23,4 (15,6 ; 31,2)
		Placebo	261,4 (75,0) ^c	289,5 (8,6) ^d	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; Media LS: media de mínimos cuadrados; CI: intervalo de confianza.

^a Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto del valor basal.

^b No se recopiló el valor de SKAMP-DS previo a la dosis.

^c Puntaje total, previo a la dosis, de SKAMP-DS (Estudio 3) o PERMP (Estudio 8), promediado sobre ambos períodos.

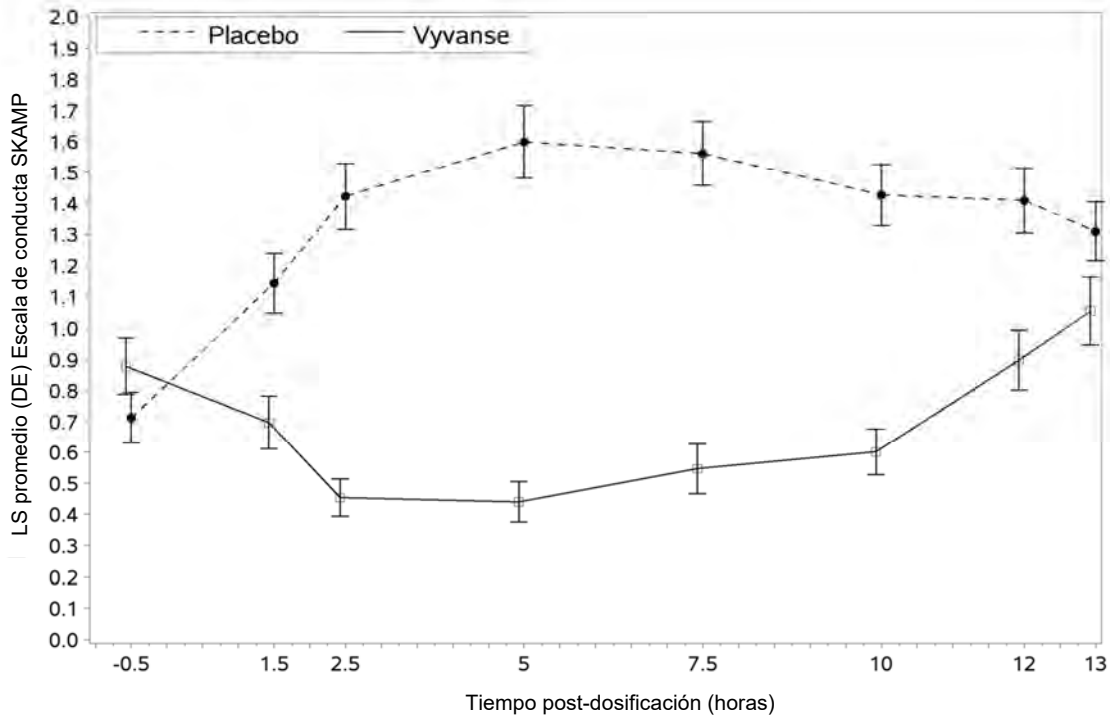
^d La media LS para SKAMP-DS (Estudio 2 y 3) o PERMP (Estudio 8) es el puntaje promedio posterior a la dosis considerando todas las sesiones del día de tratamiento, más que el cambio respecto del valor basal.

* Dosis significativamente superiores a placebo desde un punto de vista estadístico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Figura 4 Media LS del Puntaje de la Subescala de Conducta SKAMP por Tratamiento y Punto de Tiempo para niños entre 6 y 12 años de edad con ADHD después de 1 semana de tratamiento doble ciego (Estudio 3)

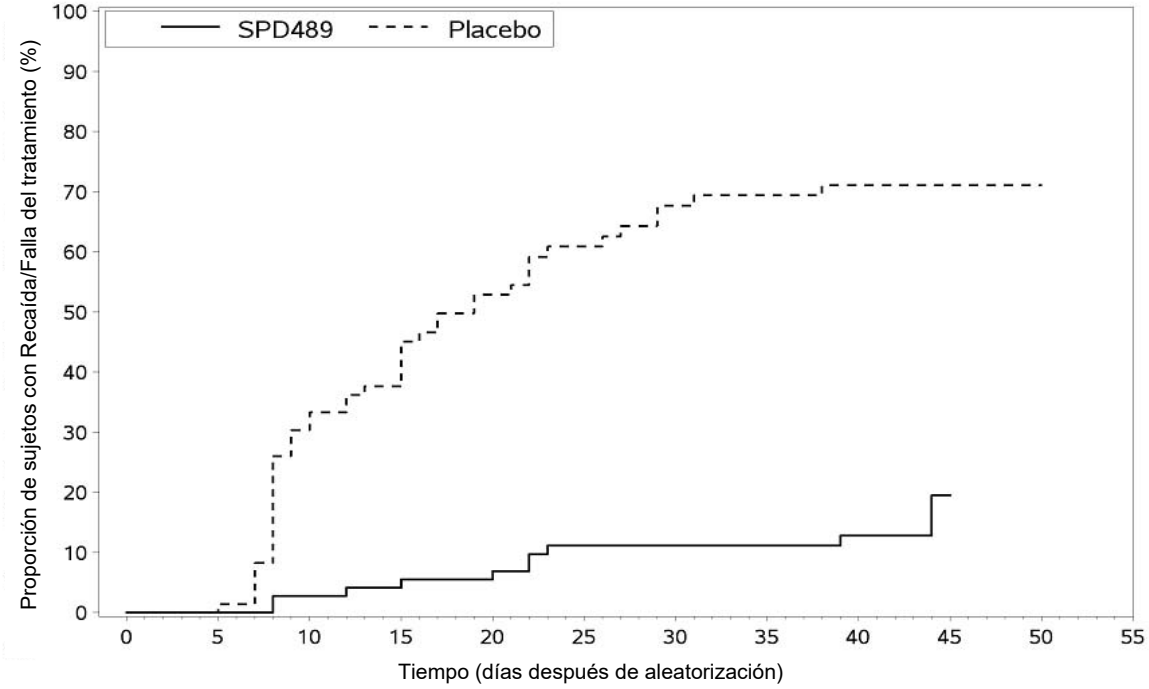


Un puntaje más alto en la escala de Conducta SKAMP indica síntomas más severos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

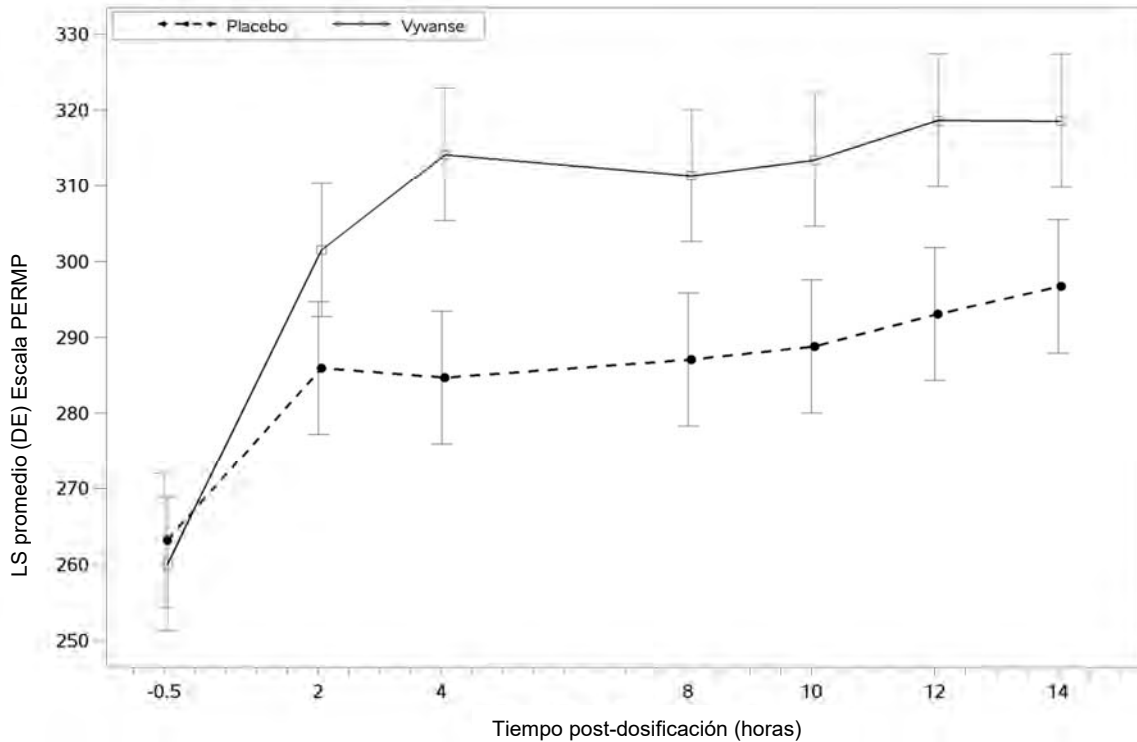
Figura 5 Estimación según Kaplan-Meier de la Proporción de Pacientes con Falla de Tratamiento en el caso de Niños y Adolescentes entre 6 y 17 años (Estudio 6)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Figura 6 Media LS (SE) del Puntaje Total PERMP por Tratamiento y Punto de Tiempo para Adultos entre 18 y 55 años de edad con ADHD después de 1 semana de tratamiento doble ciego (Estudio 8)

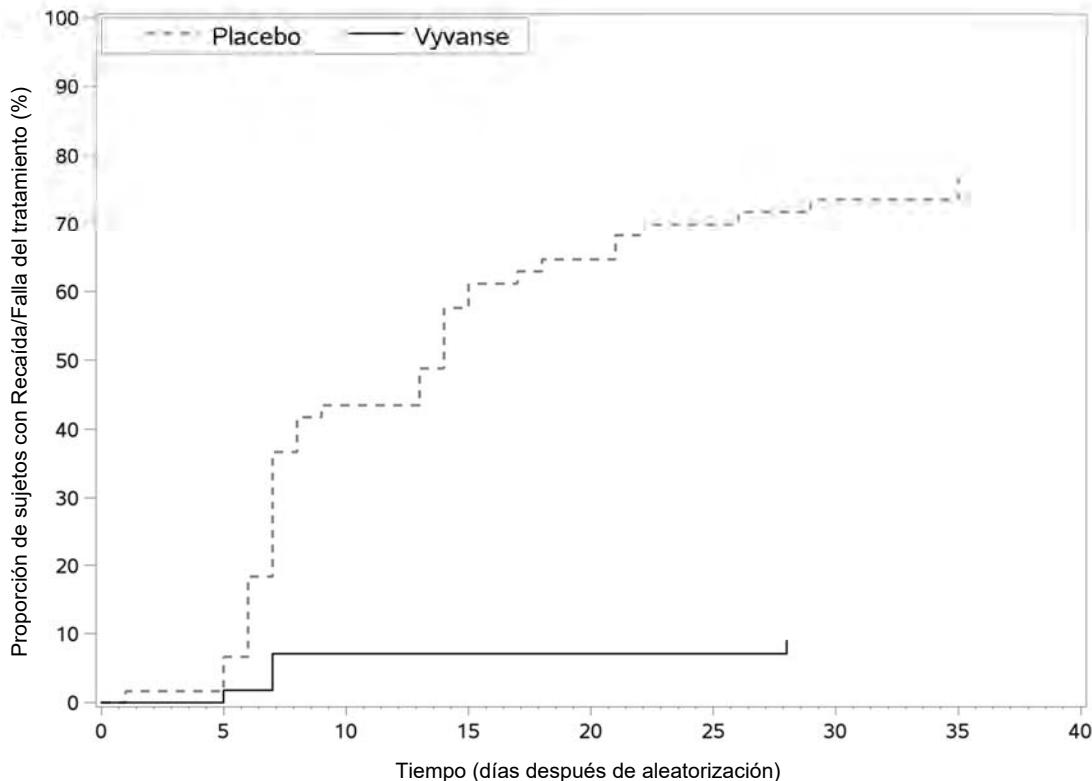


Un puntaje mayor en la escala PERM indica síntomas menos severos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VYVANSE CÁPSULAS 50 mg

Figura 7 Estimación según Kaplan-Meier de la Proporción de Sujetos con Recaída en Adultos con ADHD (Estudio 9)



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

- VYVANSE en cápsulas de 30 mg: cuerpo de color blanco/tapa de color **naranja opaco** (impresa con S489 y 30 mg), frascos de **X cápsulas**.
- VYVANSE en cápsulas de 50 mg: cuerpo de color blanco **opaco**/tapa de color azul **opaco** (impresa con S489 y 50 mg), frascos de **X cápsulas**.
- VYVANSE en cápsulas de 70 mg: cuerpo de color azul/tapa de color **naranja opaco** (impresa con S489 y 70 mg), frascos de **X cápsulas**.

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Dispensar en un envase cerrado, resistente a la luz, según lo definido en la USP.

Almacenar a no más de 25°C.

Eliminación

Cumpla las leyes y normativa local respecto de la eliminación de medicamentos estimulantes del SNC. Eliminación del producto VYVANSE remanente, no utilizado o vencido mediante un programa de recuperación del medicamento.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Estatus de Sustancia Controlada /Alto Potencial de Adicción y Dependencia

Informe a los pacientes que VYVANSE es una sustancia controlada y que puede provocar adicción y dependencia y que no debe darle VYVANSE a ninguna otra persona [ver *Adicción y Dependencia a Fármacos (9.1)*]. Informe a los pacientes que deben almacenar VYVANSE en un lugar seguro, de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**

preferencia cerrado con llave, para prevenir el mal uso. Aconseje a los pacientes respecto de eliminar el producto VYVANSE remanente, no utilizado o vencido mediante un programa de recuperación del medicamento.

Riesgos Cardiovasculares Serios

Informe a los pacientes que existe la posibilidad de riesgos cardiovasculares serios, incluyendo muerte súbita, infarto del miocardio, ataque cerebrovascular e hipertensión, con el uso de VYVANSE. Instruya a los pacientes respecto de tomar contacto inmediatamente con un médico en caso de presentar síntomas tales como dolor torácico de esfuerzo, síncope no explicado, u otros síntomas sugerentes de una enfermedad cardíaca [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Hipertensión y Taquicardia

Informe a los pacientes que VYVANSE puede provocar alzas de la presión arterial y pulso y que ellos debieran ser sometidos a seguimiento respecto de estos efectos.

Riesgos Psiquiátricos

Informe a los pacientes que VYVANSE en las dosis recomendadas puede causar síntomas psicóticos o maníacos incluso en pacientes sin antecedentes previos de síntomas psicóticos o manía [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Inhibición del crecimiento

Informe a los pacientes que VYVANSE puede provocar un enlentecimiento del crecimiento incluida la baja de peso [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Deterioro de la Capacidad para Operar Maquinaria o Vehículos

Informe a los pacientes que VYVANSE puede afectar su capacidad para comprometerse en actividades potencialmente peligrosas como operar maquinaria o vehículos. Instruya a los pacientes a averiguar de qué manera les afecta VYVANSE antes de involucrarse en actividades potencialmente peligrosas [ver *Reacciones Adversas (6.1, 6.2)*].

Problemas de circulación en los dedos de las manos y pies [Vasculopatía Periférica, incluido el fenómeno de Raynaud]

Instruya a los pacientes que comienzan el tratamiento con VYVANSE acerca del riesgo de vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, y los signos y síntomas asociados: los dedos de las manos o los pies se pueden sentir entumecidos, fríos, adoloridos y/o pueden cambiar de pálidos a azul, a rojo. Indique a los pacientes que informen a su médico cualquier episodio nuevo de entumecimiento, dolor, cambio de color de la piel o sensibilidad a la temperatura en los dedos de las manos o pies. **Indique a los pacientes que llamen a su médico inmediatamente en caso de presentar en los dedos de las manos o pies cualquier signo de heridas sin explicación mientras toman VYVANSE.** En algunos pacientes resultaría adecuado llevar a cabo una evaluación clínica detallada (por ej., derivar a un reumatólogo) [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VYVANSE CÁPSULAS 50 mg**Síndrome serotoninérgico

Advierta a los pacientes acerca del riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de VYVANSE y otros medicamentos serotoninérgicos, incluido SSRI, SNRI, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, Hierba de San Juan, y con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (especialmente los IMAO, tanto aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos como también otros como el linezolid [*ver Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.7) e Interacciones Medicamentosas (7.1)*]). Aconseje a los pacientes tomar contacto con su médico o se presenten en la unidad de emergencia en caso de presentar signos o síntomas de síndrome serotoninérgico.

Medicamentos Concomitantes

Aconseje a los pacientes dar aviso a su médico si están tomando, o tienen planificado tomar, algún medicamento con receta o de venta libre debido a la posibilidad de interacciones [*ver Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

Embarazo

Advierta a los pacientes acerca de los posibles efectos a nivel fetal por el uso de VYVANSE durante el embarazo. Advierta a las pacientes que deben notificar a sus médicos si llegasen a quedar embarazadas o tienen pensado embarazarse durante el tratamiento con VYVANSE [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Lactancia

Advierta a las pacientes respecto de no amamantar si están tomando VYVANSE [*ver Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

Titular de la Autorización de Comercialización e Importado por Shire Chile SpA.

Fabricado por: Shire US Inc., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421

Hecho en EE.UU.

Para más información, visite www.ispch.cl

US Pat No. 7,105,486, 7,223,735, 7,655,630, 7,659,253, 7,659,254, 7,662,787, 7,662,788, 7,671,030, 7,671,031, 7,674,774, 7,678,770, 7,678,771, 7,687,466, 7,687,467, 7,713,936, 7,718,619, 7,723,305