

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

 **TEVA-AMPHETAMINE XR**

Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

Gélules de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg  
destinées à la voie orale

**Stimulant du système nerveux central**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 27 mars 2015

Date de révision :  
Le 7 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277335

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Aucune modification importante n'a été apportée à l'étiquette au cours des 24 derniers mois.

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1 Cas particuliers.....	16
7.1.1 <i>Grossesse</i> .....	16
7.1.2 <i>Allaitement</i> .....	17
7.1.3 <i>Enfants</i> .....	17
7.1.4 <i>Personnes âgées</i> .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [enfants].....	21
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>25</b>

9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	25
9.2 Aperçu des réactions médicamenteuses .....	25
9.4 Interactions médicament-médicament .....	25
9.5 Interactions médicament-aliments.....	28
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	28
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
10.1 Mode d'action.....	28
10.2 Pharmacodynamie.....	28
10.3 Pharmacocinétique.....	29
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>35</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>35</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
14.1 Essais cliniques, par indication .....	36
14.2 Études de biodisponibilité comparatives .....	40
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>44</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>47</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU PATIENT .....</b>	<b>48</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

TEVA-AMPHETAMINE XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) C chez :

- **les enfants (de 6 à 12 ans);**
- **les adolescents (de 13 à 17 ans);**
- **les adultes (de 18 ans et plus).**

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV<sup>®</sup>) signifie que les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et (ou) d'inattention entraînent un dysfonctionnement et qu'ils sont apparus avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants, doivent être plus graves que ceux qu'on observe généralement chez des personnes arrivées à un stade de développement similaire, doivent causer des troubles fonctionnels importants sur le plan clinique (p. ex. difficultés sociales, scolaires ou professionnelles), et doivent être présents dans au moins 2 contextes (p. ex., à l'école ou au travail, et à la maison). Aucun autre trouble mental ne doit être une cause plus probable des symptômes. Dans le cas du type inattention, au moins 6 des symptômes ci-après doivent être présents depuis au moins 6 mois : manque d'attention aux détails/erreurs d'inattention, manque d'attention soutenue, piètre capacité d'écoute, incapacité de mener une tâche à bien, difficulté à organiser ses activités ainsi que tendance à éviter les tâches exigeant un effort mental soutenu, à égarer des objets, à se laisser facilement distraire ou à oublier. Dans le cas du type hyperactivité-impulsivité, au moins 6 des symptômes ci-après doivent être présents depuis au moins 6 mois : tendance à remuer/se tortiller, à se lever de son siège, à courir et à grimper lorsqu'un tel comportement est inapproprié, difficulté à s'adonner à des activités calmes, tendance à être constamment en mouvement, à parler de façon excessive et à couper la parole aux autres, incapacité d'attendre son tour et tendance à s'imposer. Dans le cas du type mixte, le diagnostic doit reposer sur les critères combinés d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité.

#### **Considérations diagnostiques particulières**

Les causes spécifiques du TDAH sont inconnues et il n'existe aucun examen permettant à lui seul de diagnostiquer ce trouble. Un diagnostic approprié nécessite non seulement une expertise médicale, mais aussi le recours à des ressources psychologiques, pédagogiques et sociales. Le TDAH peut s'accompagner ou non de difficultés d'apprentissage. Le diagnostic doit être fondé sur les antécédents complets et l'évaluation globale du patient, et non sur la seule présence du nombre de caractéristiques défini dans le DSM-IV<sup>®</sup>.

#### **Nécessité d'un programme thérapeutique global**

Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée sont indiquées comme partie intégrante d'un programme thérapeutique global du TDAH, qui peut comprendre d'autres mesures (soutien psychologique, pédagogique et social) chez les patients touchés par ce syndrome. Le traitement médicamenteux n'est pas recommandé chez tous les patients atteints

de TDAH, et n'est pas indiqué chez le patient qui présente des symptômes consécutifs à des facteurs environnementaux et/ou à d'autres troubles psychiatriques primaires, dont la psychose. Le placement dans un milieu scolaire approprié est essentiel après un diagnostic de TDAH, et une intervention psychosociale s'avère souvent utile. Lorsque les mesures correctives employées seules sont insuffisantes, la décision de prescrire un traitement médicamenteux dépend de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité des symptômes du patient.

### **Emploi prolongé**

L'efficacité des sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules lors d'un traitement de longue durée, c'est-à-dire de plus de 3 semaines chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, et de 4 semaines chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans et les adultes, n'a pas fait l'objet d'essais rigoureusement contrôlés. Par conséquent, les médecins qui choisissent d'utiliser les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée durant une période prolongée doivent réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 6 ans) :** TEVA-AMPHETAMINE XR ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de six ans, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ce groupe de patients.

#### **1.2 Personnes âgées**

TEVA-AMPHETAMINE XR n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes âgées. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

L'administration des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, y compris à un des ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, *voir* [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

L'administration des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Artériosclérose à un stade avancé
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hypertension modérée à grave
- Hyperthyroïdie
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Glaucome

- États d'agitation
- Antécédents d'abus de médicaments ou de drogues
- Pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (des crises hypertensives peuvent survenir; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.2 Interactions médicament-médicament](#))
- Allergie aux amphétamines

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves

Les amphétamines peuvent entraîner un abus, un usage inapproprié, une dépendance ou un détournement à des fins non thérapeutiques dont les médecins doivent tenir compte lorsqu'ils prescrivent ce médicament ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)).

L'usage inapproprié d'amphétamines peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires graves et une mort subite.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- TEVA-AMPHETAMINE XR est une gélule à posologie unique quotidienne prise par voie orale, le matin. La dose de TEVA-AMPHETAMINE XR doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse du patient.
- Le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR doit être amorcé à la plus faible dose possible; la posologie doit ensuite être adaptée individuellement et progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse à TEVA-AMPHETAMINE XR varie grandement d'un patient à un autre.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose maximale ne doit pas dépasser 20 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients dialysés (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

- Avant d'instaurer le traitement par un sympathomimétique, le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et effectuer un examen physique afin de dépister toute affection cardiaque. En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée (p. ex. réalisation d'un électrocardiogramme et d'un échocardiogramme) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)). On doit procéder sans délai à une évaluation cardiaque chez les patients traités pour un TDAH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.
- La santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par TEVA-AMPHETAMINE XR doit être évaluée périodiquement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### Enfants (de 6 à 12 ans)

**Les amphétamines ne sont pas recommandées chez les enfants de moins de 6 ans.** Si le clinicien juge approprié d'amorcer le traitement par une dose plus faible, les patients peuvent prendre une dose initiale de 5 mg, 1 fois par jour, le matin. La dose de départ habituelle est de 10 mg par jour. La dose quotidienne peut être majorée par tranches de 5 à 10 mg, à des intervalles hebdomadaires, en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité, jusqu'à concurrence de la dose maximale recommandée de 30 mg par jour.

### Adolescents (de 13 à 17 ans) et adultes (de plus de 18 ans)

Chez les adolescents et les adultes atteints de TDAH qui entreprennent un traitement pour la première fois ou qui substituent TEVA-AMPHETAMINE XR à un autre stimulant, on doit administrer initialement 10 mg, 1 fois par jour, le matin. La dose quotidienne peut être majorée par tranches de 5 à 10 mg, à des intervalles hebdomadaires, jusqu'à concurrence de la dose maximale usuelle de 20 mg. Dans certains cas, des doses plus élevées ne dépassant pas 30 mg par jour peuvent être nécessaires, selon la réponse clinique et la tolérabilité.

## 4.4 Administration

TEVA-AMPHETAMINE XR est une gélule à posologie unique quotidienne destinée au traitement du TDAH. Il est possible de prendre les gélules telles quelles avec de l'eau le matin ou de les ouvrir et de saupoudrer tout leur contenu sur de la compote de pommes. Si cette dernière méthode est utilisée, la compote de pommes saupoudrée de granules doit être consommée immédiatement et ne doit pas être conservée en vue d'un usage ultérieur. Le patient doit manger toute la portion de compote de pommes qui a été saupoudrée de granules et l'avaler sans mâcher.

Il ne faut pas diviser la dose d'une gélule – on doit prendre tout le contenu d'une gélule.

On ne doit pas prendre de dose l'après-midi en raison de l'action prolongée du médicament qui pourrait entraîner un risque d'insomnie.

Dans la mesure du possible, il faut interrompre l'administration du médicament de temps à autre pour vérifier si la récurrence des symptômes des troubles du comportement justifie la poursuite du traitement.

#### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose le matin, attendez au lendemain matin et prenez la dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

## **5 SURDOSAGE**

Les réactions aux amphétamines varient grandement d'un patient à un autre. Des symptômes de toxicité peuvent se manifester de manière idiosyncrasique par suite de l'administration de faibles doses.

Symptômes : Les principales manifestations d'un surdosage aigu d'amphétamines sont les suivantes : impatience motrice, tremblements, hyperréflexie, respiration rapide, confusion, comportement agressif, hallucinations, états de panique, hyperpyrexie et rhabdomyolyse. La stimulation du système nerveux central est généralement suivie de fatigue et de dépression. Les effets cardiovasculaires comprennent des arythmies, l'hypertension ou l'hypotension et un collapsus circulatoire. Les symptômes gastro-intestinaux sont notamment des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des crampes abdominales. Une intoxication mortelle est habituellement précédée de convulsions et de coma.

Traitement : Le traitement du surdosage consiste en des mesures de soutien appropriées. Veuillez consulter un centre antipoison certifié pour obtenir des conseils et des directives à jour. La prise en charge de l'intoxication aiguë par des amphétamines est en grande partie symptomatique et comprend notamment l'administration de charbon activé, d'un cathartique et de sédatifs. Il existe trop peu de données sur l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pour que des recommandations puissent être formulées à cet égard. La *d*-amphétamine n'est pas dialysable. L'acidification de l'urine accroît l'excrétion d'amphétamines, mais pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë en présence de myoglobinurie. Si le surdosage d'amphétamines entraîne une hypertension aiguë grave, l'administration de phentolamine par voie intraveineuse a été proposée. Cependant, dans la plupart des cas, la tension artérielle diminue graduellement lorsque la sédation est suffisante. La chlorpromazine est un antagoniste des effets stimulants centraux des amphétamines et peut être utilisée pour traiter une intoxication par des amphétamines.

Il faudrait tenir compte de la libération prolongée des sels mixtes d'amphétamine par les gélules de TEVA-AMPHETAMINE XR lors du traitement des patients ayant pris une surdose.

#### Toxicologie animale

Il a été démontré que l'administration aiguë de fortes doses d'amphétamine (*d-* ou *d,l-*) produit des effets neurotoxiques de longue durée, dont des lésions irréversibles des fibres nerveuses, chez les rongeurs. La signification de ces résultats chez l'être humain n'est pas connue.

Pour connaître les mesures à prendre dans les cas où on soupçonne un surdosage, il faut communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

<b>Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b>		
<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques / teneurs / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Gélules / 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg	Gélules de gélatine (contenant des encres comestibles, de la gélatine et du dioxyde de titane)*, hydroxypropylcellulose, citrate d'éthyle, copolymère d'ammonio-méthacrylate (type A, poudre), copolymère d'ammonio-méthacrylate (type B, poudre), sphères de sucre et talc.

Colorants contenus dans les gélules, selon la teneur :

<b>Teneur</b>	<b>Colorant contenu dans les gélules de gélatine vides</b>
5 mg	oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et bleu n° 1 (AD& C)
10 mg	jaune n° 10 (D et C) et bleu n° 1 (AD& C)
15 mg	oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et jaune n° 10 (D&C)
20 mg	bleu n° 1 (AD&C)
25 mg	jaune n° 10 (D&C)
30 mg	oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune

TEVA-AMPHETAMINE XR est un produit à longue durée d'action et à libération modifiée dont le seul ingrédient actif est l'amphétamine. TEVA-AMPHETAMINE XR est conçu pour une administration unique quotidienne et renferme une association de sulfates de *d*-amphétamine et d'amphétamine, sous forme de sels neutres, de saccharate de l'isomère *d* de l'amphétamine et d'aspartate de *d,l*-amphétamine.

**Tableau 2 – Quantité d'amphétamine dans chaque gélule de TEVA-AMPHETAMINE**

Chaque gélule contient :	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
Aspartate d'amphétamine monohydraté	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate d'amphétamine, USP	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Saccharate de dextroamphétamine	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate de dextroamphétamine, USP	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Équivalence totale d'amphétamine basique	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
Équivalence totale de <i>d</i> -amphétamine basique	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8

- 5 mg : Gélules de taille n° 3 avec corps opaque de couleur orange et coiffe opaque de couleur bleu clair portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3062 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.
- 10 mg : Gélules de taille n° 3 avec corps opaque de couleur ivoire et coiffe opaque de couleur bleu clair portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3059 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.
- 15 mg : Gélules de taille n° 2 avec corps opaque de couleur orange et coiffe opaque de couleur ivoire portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3063 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.
- 20 mg : Gélules de taille n° 2 avec corps opaque de couleur bleu clair et coiffe opaque de couleur bleu clair portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3060 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.
- 25 mg : Gélules de taille n° 1 avec corps opaque de couleur ivoire et coiffe opaque de couleur ivoire portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3064 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.
- 30 mg : Gélules de taille n° 1 avec corps opaque de couleur orange et coiffe opaque de couleur orange portant tous deux la lettre « R » (logo de Purepac) et le nombre « 3061 » à l'encre noire. Flacons de 100 gélules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

La quantité d'amphétamines prescrite ou remise en une fois doit être aussi faible que possible afin de réduire au minimum les risques de surdosage. Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé lors d'études où la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1) a été administrée dans la ration alimentaire, pendant 2 ans, à des doses maximales de 30 mg/kg/jour chez des souris mâles, de 19 mg/kg/jour chez des souris femelles et de 5 mg/kg/jour chez des rats mâles et femelles. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle).

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contiennent les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas été clastogènes lors du test du micronoyau de la moelle osseuse effectué *in vivo* chez la souris et TEVA-AMPHETAMINE XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée)

n'ont pas été mutagènes lors du test d'Ames *in vitro* portant sur *E. coli*. Lors d'essais menés sur la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1), on a obtenu une réponse positive au test du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris, une réponse équivoque au test d'Ames et des réponses négatives lors des tests *in vitro* d'échange de chromatides sœurs et d'aberration chromosomique.

## **Système cardiovasculaire**

### **Antécédents d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves et mort subite**

Enfants et adolescents : On a signalé des cas de mort subite associés à l'administration de sympathomimétiques à des doses thérapeutiques pour le traitement du TDAH chez des enfants ou des adolescents souffrant d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves comportent en soi un risque accru de mort subite, les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ne doivent pas, en général, être prescrits aux enfants ou aux adolescents que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurales graves ou d'autres troubles cardiaques graves (p. ex. cardiomyopathie, graves anomalies du rythme cardiaque) qui pourraient les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques des médicaments utilisés dans le traitement du TDAH (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Adultes : On a signalé des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde chez des adultes prenant des stimulants aux doses habituellement administrées dans le TDAH. Bien qu'on ignore le rôle joué par les stimulants dans ces cas, on sait que les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurales, une cardiomyopathie, des anomalies du rythme cardiaque graves, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. Les adultes ayant de telles anomalies ne doivent généralement pas être traités au moyen de stimulants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Enfants : En théorie, tous les médicaments indiqués pour le traitement du TDAH sont susceptibles, du point de vue pharmacologique, d'accroître le risque de mort subite ou de décès relié à des troubles cardiaques. Bien que le risque cardiaque accru associé aux médicaments utilisés pour traiter le TDAH n'ait pas été prouvé, le prescripteur doit en tenir compte.

### **Hypertension et autres troubles cardiaques**

Les médicaments sympathomimétiques peuvent provoquer une légère élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque moyennes, et ces augmentations peuvent être plus marquées chez certaines personnes. Même si les variations moyennes de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ne devraient pas entraîner à elles seules de conséquences à court terme, on doit être à l'affût de variations plus importantes de ces paramètres chez tous les patients. La prudence est recommandée lorsqu'on traite des patients dont les troubles médicaux sous-jacents pourraient être aggravés par une élévation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, p. ex. les patients qui ont des antécédents d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde récent ou d'arythmies ventriculaires (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées à des

intervalles appropriés chez les patients traités par les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, en particulier chez ceux qui sont hypertendus.

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) pratiquent une activité physique intense; b) prennent d'autres médicaments sympathomimétiques; ou c) ont des antécédents familiaux de mort subite ou de décès relié à des troubles cardiaques. Avant d'instaurer le traitement par un sympathomimétique, le médecin doit s'enquérir des antécédents personnels et familiaux du patient (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et effectuer un examen physique afin de dépister toute affection cardiaque. En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du clinicien, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée (p. ex. réalisation d'un électrocardiogramme et d'un échocardiogramme). On doit procéder sans tarder à une évaluation cardiaque chez les patients traités pour un TDAH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.

### **Dépendance/tolérance**

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important (*voir l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*). Des cas de tolérance, de dépendance psychologique extrême et de dysfonctionnement social grave ont été signalés. Des rapports font état de patients ayant pris des doses plusieurs fois supérieures à celles recommandées. La quantité de médicament prescrite ou remise en une fois doit être aussi faible que possible. Il faut garder à l'esprit qu'une tolérance et une dépendance psychologique peuvent survenir, en particulier en cas d'usage excessif. Il faut donc faire preuve de prudence dans le choix des patients qui seront traités par TEVA-AMPHETAMINE XR, surtout dans le cas des patients qui ont des antécédents de consommation abusive de médicaments, de drogues ou d'alcool ou de dépendance à l'égard de telles substances. L'arrêt brusque du traitement après l'emploi prolongé de fortes doses provoque une fatigue extrême et un état dépressif; il entraîne aussi des changements sur l'électroencéphalogramme (EEG) de sommeil. Une supervision minutieuse est donc recommandée pendant le sevrage. Les manifestations d'une intoxication chronique par les amphétamines sont notamment des dermatoses graves, une insomnie marquée, de l'irritabilité, de l'hyperactivité et des changements de la personnalité. La manifestation la plus grave de l'intoxication chronique est la psychose, souvent impossible à distinguer cliniquement de la schizophrénie.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### Arrêt de la croissance à long terme

Dans un essai contrôlé portant sur des sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, la variation moyenne du poids par rapport au poids initial au cours des 4 premières semaines de traitement a été de -1,1 lb et de -2,8 lb, respectivement, chez les patients recevant 10 mg et 20 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules. L'administration de doses plus élevées a été associée à une perte de poids plus importante pendant les 4 premières semaines de traitement.

Des données publiées sur d'autres stimulants indiquent que, chez des enfants âgés de 7 à 10 ans, on observe un ralentissement transitoire de la vitesse de croissance sans signes d'une reprise de la croissance pendant le traitement. En raison du manque de données pertinentes, il est impossible de déterminer si l'emploi prolongé d'amphétamines peut être lié à un ralentissement de la croissance chez l'enfant. Par conséquent, il faut surveiller la croissance des patients pendant le traitement et éventuellement cesser l'administration d'amphétamines chez ceux dont la taille ou le poids n'augmente pas comme prévu.

## **Système nerveux**

### Tics

Des rapports indiquent que les amphétamines exacerbent les tics moteurs et vocaux associés au syndrome de Gilles de la Tourette. Par conséquent, les stimulants ne doivent être utilisés qu'après une évaluation clinique minutieuse des tics dus à ce syndrome chez les enfants touchés et leurs familles. L'emploi de sels mixtes a été associé à la survenue de nouveaux tics (pas nécessairement associés au syndrome de Gilles de la Tourette).

### Crises épileptiques

Certaines données cliniques indiquent que les stimulants pourraient abaisser le seuil convulsif chez les patients ayant des antécédents de crises épileptiques ou d'anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) sans crises épileptiques et même, dans des cas très rares, en l'absence de tels antécédents. En cas de crises épileptiques, on doit cesser l'administration du médicament.

### Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui est survenue en association avec l'utilisation d'amphétamines, y compris les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, particulièrement lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les agonistes du récepteur 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques de type antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub> sont d'autres agents sérotoninergiques courants (*voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par l'excitation neuromusculaire, la stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices), et un état mental altéré (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- *Clonus spontané;*
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;

- Tremblements et surréflexivité;
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée et d'autres agents sérotoninergiques est justifié d'un point de vue clinique, une surveillance étroite du patient est de mise, particulièrement en début de traitement et lors de l'augmentation de la dose (*voir 9.4 Interactions médicament-médicament*). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

### **Fonction visuelle**

Des troubles de l'accommodation et une vue brouillée ont été signalés chez les patients traités par des stimulants (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

### **Fonction mentale et psychique**

#### Antécédents de psychose

L'administration de stimulants peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

#### Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

On doit faire particulièrement attention lorsqu'un stimulant est prescrit pour traiter un TDAH chez des patients qui sont atteints d'un trouble bipolaire concomitant en raison du risque d'épisode maniaque ou mixte que pourrait déclencher le traitement chez de tels patients. Avant d'instaurer un traitement par un stimulant chez des patients qui présentent des symptômes dépressifs concomitants, il faut veiller à dépister tout risque de trouble bipolaire, ce qui nécessite une anamnèse psychiatrique détaillée, y compris la recherche d'antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

#### Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques pendant le traitement – telles les hallucinations, les idées délirantes ou la manie – chez les enfants et les adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie peut découler de l'utilisation de stimulants aux doses habituelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager la possibilité que le stimulant administré joue un rôle, auquel cas il pourrait être approprié de cesser le traitement. Selon une analyse des données groupées recueillies dans plusieurs études de courte durée contrôlées par placebo, de tels symptômes sont survenus chez environ 0,1 % des patients traités par un stimulant (4 patients ont présenté de telles manifestations sur les 3482 patients exposés au méthylphénidate pendant plusieurs semaines ou à une amphétamine aux doses habituelles) comparativement à aucun patient du groupe placebo.

#### Agressivité

Il est fréquent que les enfants et les adolescents atteints de TDAH présentent un comportement agressif ou hostile, ce qui est corroboré par les données tirées d'essais cliniques et de la surveillance après la commercialisation sur certains médicaments indiqués dans le traitement du

TDAH. Bien que rien ne prouve de manière systématique que les stimulants soient à l'origine d'un comportement agressif ou hostile, on doit surveiller l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients qui amorcent un traitement contre le TDAH.

### Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des cas d'idées suicidaires, de tentative de suicide et, très rarement, de suicide, chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Le mécanisme par lequel le risque de ces manifestations aurait pu se produire est inconnu. Le TDAH et les maladies concomitantes qui y sont liées peuvent être associés à un risque accru d'idées et (ou) de comportements suicidaires. Par conséquent, il est recommandé que les aidants/soignants et les médecins surveillent l'apparition de signes de comportement suicidaire chez les patients traités pour un TDAH, notamment lors de l'amorce du traitement, de l'optimisation de la dose et de l'arrêt du traitement. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou émotion troublante, à n'importe quel moment. Les patients qui présentent des idées ou un comportement suicidaires doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

### **Fonction rénale**

En raison d'une diminution de la clairance de la *d*-amphétamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), observée lors d'une étude sur la lisdexamfétamine, la dose maximale de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ne doit pas dépasser 20 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients dialysés étant donné que la *d*-amphétamine n'est pas dialysable ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Santé reproductive : potentiel chez la femme et chez l'homme**

- **Fertilité**

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contiennent les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle).

- **Risque tératogène**

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contient les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont eu aucun effet apparent sur le développement morphologique ni sur la survie des embryons ou des fœtus après l'administration orale à des rates et à des lapines gravides, tout au long de la période d'organogenèse, de doses pouvant atteindre 6 mg/kg/jour et 16 mg/kg/jour, respectivement. Ces

doses sont environ 1,5 fois et 8 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou plus chez des animaux gravides. L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

Un certain nombre d'études menées chez des rongeurs indiquent que l'exposition avant ou peu après la naissance à des doses d'amphétamines (*d*- ou *d,l*-) semblables à celles qui sont utilisées en pratique clinique chez les enfants peut entraîner des perturbations neurochimiques et des troubles du comportement à long terme. Les effets comportementaux signalés sont notamment des troubles d'apprentissage et de la mémoire, une altération de l'activité locomotrice et des modifications de la fonction sexuelle.

Veillez aussi consulter la section [7.1.1 Grossesse](#).

## **Troubles vasculaires**

### Vasculopathie périphérique, y compris le phénomène de Raynaud

Les stimulants, tels que les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, sont associés à des vasculopathies périphériques, dont le phénomène de Raynaud. Les signes et symptômes sont habituellement intermittents et légers; toutefois des séquelles très rares sont possibles, comme l'ulcération digitale ou la nécrose des tissus mous. Un certain nombre de cas, quoique rares, évoquant le phénomène de Raynaud ont été signalés dans les études cliniques. Les effets de la vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud, ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance à différents moments et aux doses thérapeutiques dans tous les groupes d'âge au cours du traitement. Les signes et symptômes s'atténuent généralement après la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Il faut surveiller de près la survenue de tout changement aux doigts et aux orteils durant un traitement par des stimulants. Une évaluation clinique plus approfondie (p. ex. orientation en rhumatologie) peut se révéler appropriée pour certains patients. Le traitement par les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée doit donc être administré avec prudence aux patients atteints du phénomène de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

Les mères ayant une dépendance à l'égard des amphétamines sont plus susceptibles d'accoucher prématurément et de donner naissance à des bébés de faible poids. Ces bébés risquent également de présenter des symptômes de sevrage tels qu'une dysphorie, pouvant s'accompagner d'agitation, et une lassitude importante.

Les amphétamines ne doivent être employées pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée n'ont fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. On a signalé un cas de malformation osseuse grave, de fistule trachéo-œsophagienne et d'imperforation de l'anus (syndrome VATER) chez un bébé dont la mère avait pris du sulfate de *d*-amphétamine et de la lovastatine pendant le premier trimestre de la grossesse.

### **7.1.2 Allaitement**

Les amphétamines sont excrétées dans le lait maternel. On doit donc informer les mères qui prennent des amphétamines de ne pas allaiter.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (de 6 à 17 ans) :** L'emploi de TEVA-AMPHETAMINE XR est indiqué chez les enfants âgés de 6 ans ou plus. Les effets à long terme des amphétamines chez les enfants n'ont pas été établis. Les amphétamines ne sont pas recommandées chez les enfants atteints de TDAH âgés de moins de 6 ans.

### **7.1.4 Personnes âgées**

L'emploi de TEVA-AMPHETAMINE XR n'a pas été étudié chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé leur mise en marché, les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ont fait l'objet d'essais cliniques chez une population totale de 1 315 participants (635 enfants âgés de 6 à 12 ans, 350 adolescents âgés de 13 à 17 ans et 248 adultes constituant le groupe des patients, ainsi que 82 sujets adultes en bonne santé). Les 635 enfants ont été évalués lors de 2 essais cliniques contrôlés, d'un essai clinique ouvert et de 2 études pharmacologiques portant sur une dose unique ( $n = 40$ ). Les 248 patients adultes ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'un essai clinique ouvert. Les 350 adolescents ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'une étude pharmacocinétique. Les données sur l'innocuité recueillies chez tous les patients sont incluses dans la discussion qui suit. Les réactions indésirables ont été évaluées à partir des effets indésirables observés, des résultats d'examens physiques, des signes vitaux, des mesures du poids, des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG).

Lors d'une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique menée chez 23 adolescents âgés de 13 à 17 ans, des hausses isolées de la tension artérielle systolique (au-dessus de la valeur supérieure de l'IC à 95 % pour l'âge, le sexe et la taille) ont été observées chez 12 % (2/17) et 35 % (8/23) des sujets ayant reçu 10 mg et 20 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, respectivement. L'administration de doses uniques plus élevées a été associée à une hausse plus importante de la tension artérielle systolique. Toutes les

hausse ont été passagères, ont semblé atteindre leur pic de 2 à 4 heures après l'administration du médicament et n'ont pas été associées à des symptômes.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

### Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

Les effets indésirables signalés lors d'une étude clinique contrôlée portant sur une dose fixe menée chez des enfants traités par des doses de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules allant jusqu'à 60 mg/jour, ou par un placebo, pendant une période maximale de 4 semaines sont présentés dans le tableau ci-après.

<b>Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des adultes ayant reçu des doses fixes de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules (doses finales de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg par jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude clinique contrôlée</b>		
	<b>Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n = 191)</b>	<b>Placebo (n=64) %</b>
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Céphaée	26	13
Asthénie	6	5
Douleur	5	5 <sup>a</sup>
Infection	4	2
Réaction de photosensibilité	3	0
Frissons	2	0
Infection fongique	2	0
Douleur cervicale	2	0

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des adultes ayant reçu des doses fixes de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée en gélules (doses finales de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg par jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d’une étude clinique contrôlée**

	<b>Gélules de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée (n = 191)</b>	<b>Placebo (n=64) %</b>
<b>Système digestif</b>		
Sécheresse de la bouche	35	5
Perte d’appétit	33	3
Nausées	8	3
Diarrhée	6	0
Constipation	4	0
Troubles dentaires	3	2
Gastroentérite	1	0
Soif	1	0
Vomissements	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie	27	13
Nervosité	13	13 <sup>a</sup>
Agitation	8	5
Anxiété	8	5
Étourdissement	7	0
Hyperkinésie	4	3
Baisse de la libido	4	0
Labilité émotionnelle	3	2
Somnolence	3	2
Trouble de la parole	2	0
Amnésie	1	0
Dépersonnalisation	1	0
Augmentation de la libido	1	0
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	6	3
Palpitation	4	0
Hypertension	2	0
Vasodilatation	1	0
<b>Métabolisme/Nutrition</b>		
Perte de poids	10	0
Bilirubinémie	1	0
Hausse du taux d’ASAT	1	0
Hausse du taux d’ALAT	1	0

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des adultes ayant reçu des doses fixes de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée en gélules (doses finales de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg par jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d’une étude clinique contrôlée**

	Gélules de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée (n = 191)	Placebo (n=64) %
<b>Appareil locomoteur</b>		
Twitching	3	0
Myalgie	2	2 <sup>a</sup>
Arthralgie	1	0
<b>Appareil respiratoire</b>		
Dyspnée	3	0
Augmentation de la toux	1	0
Sinusite	1	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Transpiration	3	0
Éruption cutanée	2	0
<b>Special Senses</b>		
Altération gustative	2	0
<b>Appareil urogénital</b>		
Infection des voies urinaires	5	0
Dysménorrhée	2	0
Impuissance	2	0
Oligurie	1	0
Trouble des voies urinaires	1	0
Trouble mictionnel	1	0

<sup>a</sup> Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi.

Les effets indésirables ci-dessous ont également été associés à l’usage des amphétamines ou des sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée en gélules :

**Système cardiovasculaire** : accident vasculaire cérébral, élévation de la tension artérielle, infarctus du myocarde, mort subite, palpitations, tachycardie; des cas isolés de cardiomyopathie associée à l’usage prolongé d’amphétamines ont été signalés

**Appareil digestif** : anorexie, constipation, diarrhée, goût désagréable dans la bouche, sécheresse buccale, autres troubles gastro-intestinaux

**Appareil génito-urinaire** : impuissance

**Métabolisme et nutrition** : perte de poids

**Troubles oculaires** : mydriase, vue brouillée

**Peau et annexes cutanées** : alopecie, éruptions cutanées, réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie, urticaire; des éruptions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalées.

**Système nerveux** : agressivité, bruxisme, céphalées, colère, crises épileptiques, dépression, dermatillomanie, dyskinésie, dysphorie, étourdissements, euphorie, hostilité, hyperstimulation, impatience motrice, insomnie, irritabilité, logorrhée, modification de la libido, épisodes psychotiques et maniaques aux doses recommandées (p. ex. hallucinations, idées délirantes et manie), paresthésie (y compris des fourmillements), tremblements, survenue de nouveaux tics ou exacerbation des tics vocaux et moteurs et du syndrome de Gilles de la Tourette

**Troubles vasculaires** : phénomène de Raynaud, froideur périphérique

#### Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 4 semaines menée chez des adultes atteints de TDAH, les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'abandon du traitement (> 0,5 %) chez les patients traités par des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n = 191) étaient la nervosité, y compris l'anxiété et l'irritabilité (3,1 %); l'insomnie (2,6 %); et les céphalées, les palpitations et la somnolence (1 % dans chacun des cas). Lors d'une prolongation de l'étude en mode ouvert (n = 223), le seul effet indésirable, après 12 mois, ayant mené à l'abandon du traitement signalé par au moins 2 % des patients était la dépression (4,9 %).

Les effets indésirables ayant conduit à l'abandon des sujets participant aux essais portant sur les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée réalisés chez des adultes étaient conformes à ceux qui ont été signalés lors des essais portant sur les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée menés chez des enfants (*voir* 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [enfants] ) et ces effets étaient aussi conformes aux effets indésirables connus pour les amphétamines.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [enfants]**

##### Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

Les effets indésirables signalés lors d'une étude clinique contrôlée portant sur une dose fixe menée chez des enfants traités par des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 30 mg/jour, ou par un placebo, pendant une période maximale de 3 semaines sont présentés dans le tableau ci-après.

<b>Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez plus de 1 % des enfants âgés de 6 à 12 ans ayant reçu des doses fixes de gélules de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée (doses finales de 10 mg, de 20 mg ou de 30 mg/jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d’une étude clinique contrôlée</b>		
	<b>Gélules de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée (n = 374) %</b>	<b>Placebo (n = 210) %</b>
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Douleur abdominale (maux d’estomac)	14	10
Fièvre	5	2
Infection	4	2
Blessure accidentel	3	2
Asthénie (fatigue)	2	0
Infection virale	2	0
<b>Appareil digestif</b>		
Perte d’appétit	22	2
Vomissements	7	4
Nausées	5	3
Diarrhée	2	1
Dyspepsie	2	1
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie	17	2
Labilité émotionnelle	9	2
Nervosité	6	2
Étourdissements	2	0
<b>Métabolisme / Nutrition</b>		
Perte de poids	4	0

Les effets indésirables signalés lors d’une étude clinique d’une durée de 4 semaines menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans pesant 75 kg/165 lb ou moins traités par des gélules de sels mixtes d’amphétamine à libération prolongée à des doses allant jusqu’à 40 mg par jour ou par un placebo sont présentés dans le tableau ci-après.

**Tableau 5 - Effets indésirables signalés chez 1 %\* ou plus des adolescents pesant ≤ 75kg/165 lb ayant reçu des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude d'adaptation de la dose hebdomadaire forcée<sup>a</sup>**

	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n = 233) %	Placebo (n = 54) %
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Douleur abdominale (maux d'estomac)	11	2
Asthénie	3	0
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	1	0
<b>Appareil digestif</b>		
Perte d'appétit <sup>b</sup>	36	2
Sécheresse de la bouche	4	0
Dyspepsie	3	0
Nausées	3	0
Vomissements	3	0
Diarrhée	2	0
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie <sup>b</sup>	12	4
Nervosité	6	6 <sup>c</sup>
Somnolence	5	4
Labilité émotionnelle	3	0
Dépression	1	0
Contractions musculaires	1	0
<b>Métabolisme / Nutrition</b>		
Perte de poids <sup>b</sup>	9	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Herpès	1	0
<b>Appareil urogénital</b>		
Albuminurie	2	0
Dysménorrhée	1	0

<sup>a</sup> Comprenait des doses allant jusqu'à 40 mg

<sup>b</sup> Effets indésirables liés à la dose

<sup>c</sup> Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi

### Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

Lors de 2 études contrôlées par placebo d'une durée maximale de 5 semaines menées chez des TEVA-AMPHETAMINE XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée)

enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH, 2,4% (10/425) des patients ont cessé de prendre les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à cause de ses effets indésirables (perte d'appétit chez 3 patients, dont l'un s'est également plaint d'insomnie) comparativement à 2,7% (7/259) des patients sous placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement par les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée lors d'essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, portant sur des doses multiples (n = 595) sont présentés ci-dessous. Plus de la moitié de ces patients ont reçu les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée pendant au moins 12 mois.

<b>Tableau 6 : Effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement (&gt; 0,5 %)</b>	
<b>Effet indésirable</b>	<b>Pourcentage de patients ayant abandonné leur traitement (n = 595)</b>
Anorexie (perte d'appétit)	2,9
Insomnie	1,5
Perte de poids	1,2
Labilité émotionnelle	1,0
Dépression	0,7

Lors d'une autre étude contrôlée par placebo d'une durée de 4 semaines menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TDAH, 8 patients (3,4%) traités par des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n = 233) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Trois patients ont mis fin à leur traitement pour cause d'insomnie et un patient y a mis fin pour chacun des effets suivants : dépression, tics moteurs, céphalées, sensation de vertige et anxiété.

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été relevés après l'homologation des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

**Appareil digestif** : ischémie mésentérique

**Troubles vasculaires** : épistaxis, contusion

#### Comportement et idées suicidaires :

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Dans certains cas, des maladies concomitantes

peuvent avoir contribué à ces manifestations (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction mentale et psychique, Comportement et idées suicidaires](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO); voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase](#)

### 9.2 Aperçu des réactions médicamenteuses

#### Agents sérotoninergiques

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique](#)). Il a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (*voir* [5 SURDOSAGE](#)).

Comme ce syndrome peut entraîner des troubles potentiellement mortels (caractérisés par un groupe de symptômes, comme l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, telles que la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma), le traitement par les agents sérotoninergiques doit être arrêté dans l'éventualité où le patient manifeste ces symptômes et un traitement symptomatique de soutien doit être initié. TEVA-AMPHETAMINE XR doit être utilisé avec prudence en association avec les agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques (p. ex. triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opiacés, lithium, millepertuis, IMAO) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments suivante est basée soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d., celles qui constituent des contre-indications).

**Agents acidifiants :** Les agents acidifiant le contenu gastro-intestinal (p. ex. guanéthidine, réserpine, chlorhydrate d'acide glutamique et acide ascorbique) peuvent réduire l'absorption des amphétamines

**Acidifiants urinaires :** Les agents acidifiant l'urine (p. ex. chlorure d'ammonium et phosphate monosodique) augmentent la concentration d'espèces ionisées de la molécule d'amphétamine, accroissant ainsi l'excrétion urinaire. Les 2 groupes d'agents peuvent réduire les concentrations sanguines et l'efficacité des amphétamines.

**Adrénolytiques :** Comme leur activité pharmacologique le laisse présager, les adrénolytiques sont inhibés par les amphétamines.

**Agents alcalinisants :** Les agents alcalinisant le contenu gastro-intestinal (p. ex. bicarbonate de sodium) peuvent accroître l'absorption des amphétamines. L'administration concomitante de TEVA-AMPHETAMINE XR et d'alcalinisants gastro-intestinaux, tels que des antiacides, doit être évitée. Les alcalinisants urinaires (acétazolamide, certains thiazides) augmentent la concentration d'espèces non ionisées de la molécule d'amphétamine, diminuant ainsi l'excrétion urinaire. Les 2 groupes d'agents font augmenter les concentrations sanguines des amphétamines et potentialisent donc leurs effets.

**Inhibiteurs de la pompe à protons :** Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent en bloquant la production d'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique. En présence d'un inhibiteur de la pompe à protons, le temps d'atteinte ( $T_{max}$ ) médian des concentrations plasmatiques maximales de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules a été réduit et est passé de 5 heures à 2,75 heures. Par conséquent, l'administration concomitante de TEVA-AMPHETAMINE XR et d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée.

**Antidépresseurs tricycliques :** Les amphétamines peuvent accroître l'activité des antidépresseurs tricycliques ou des agents sympathomimétiques; l'administration simultanée de *d*-amphétamine et de désipramine ou de protriptyline, et probablement aussi d'autres antidépresseurs tricycliques, provoque des augmentations considérables et soutenues de la concentration de *d*-amphétamine dans le cerveau; les effets cardiovasculaires peuvent être potentialisés.

**Inhibiteurs de la MAO :** Les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), de même que l'un des métabolites de la furazolidone, ralentissent la biotransformation des amphétamines. Ce ralentissement potentialise l'activité des amphétamines, accroissant ainsi leur effet sur la libération de la noradrénaline et des autres monoamines des terminaisons nerveuses adrénérgiques, ce qui peut causer des céphalées et

d'autres signes de crises hypertensives. Divers effets toxiques neurologiques et une hyperthermie maligne peuvent survenir, dont l'issue est parfois mortelle.

Antihistaminiques : Les amphétamines peuvent contrecarrer les effets sédatifs de certains antihistaminiques.

Antihypertenseurs : Les amphétamines peuvent s'opposer aux effets hypotensifs des antihypertenseurs.

Chlorpromazine : La chlorpromazine bloque les récepteurs de la dopamine et de la noradrénaline, ce qui inhibe les effets stimulants centraux des amphétamines, et peut être utilisée pour traiter les intoxications par les amphétamines.

Éthosuximide : Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale de l'éthosuximide.

Halopéridol : L'halopéridol bloque les récepteurs de la dopamine, inhibant ainsi les effets stimulants centraux des amphétamines.

Carbonate de lithium : Les effets anorexigènes et stimulants des amphétamines peuvent être inhibés par le carbonate de lithium.

Mépidine : Les amphétamines potentialisent les effets analgésiques de la mépidine.

Méthénamine : L'excrétion urinaire des amphétamines est accrue et leur efficacité est réduite par les agents acidifiants utilisés lors d'un traitement par la méthénamine.

Noradrénaline : Les amphétamines renforcent les effets adrénergiques de la noradrénaline.

Phénobarbital : Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale du phénobarbital; leur administration concomitante avec le phénobarbital peut produire des effets anticonvulsivants synergiques.

Phénytoïne : Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale de la phénytoïne; leur administration concomitante avec la phénytoïne peut produire des effets anticonvulsivants synergiques.

Propoxyphène : En cas de surdosage de propoxyphène, la stimulation du SNC par les amphétamines est potentialisée et des convulsions mortelles peuvent se produire.

Alcaloïdes du vétrate : Les amphétamines inhibent les effets hypotensifs des alcaloïdes du vétrate.

### **9.5 Interactions médicament-aliments**

Les aliments n'ont aucune incidence sur l'absorption des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, mais allongent le  $t_{\max}$  de 2,5 heures. L'absorption est la même que la gélule soit prise intacte à jeun ou qu'elle soit ouverte et son contenu saupoudré sur de la compote de pommes.

### **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les amphétamines peuvent causer une élévation significative des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. Cette élévation est plus marquée en soirée. Les amphétamines peuvent nuire à la détermination des concentrations de stéroïdes dans l'urine.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

TEVA-AMPHETAMINE XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est un produit à posologie unique quotidienne.

Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques dotées d'une activité stimulante sur le système nerveux central (SNC); elles ne sont pas des catécholamines. Leur mode d'action thérapeutique en présence du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) n'est pas connu. On croit que les amphétamines pourraient bloquer le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine dans le neurone présynaptique et accroître la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal.

### **10.2 Pharmacodynamie**

On croit que les manifestations comportementales du TDAH mettent en cause un déséquilibre interactif entre les systèmes dopaminergiques et ceux d'autres neurotransmetteurs. Toutefois, un dysfonctionnement dopaminergique fondamental revêt apparemment une importance particulière. L'amphétamine accroît la disponibilité de la dopamine synaptique dans des sites clés du cerveau en stimulant sa libération à partir de réserves de dopamine nouvellement synthétisée (cytoplasmique). C'est pourquoi, contrairement au méthylphénidate qui accroît la disponibilité de la dopamine surtout en bloquant le recaptage, l'amphétamine ne semble pas avoir d'effets fortement dépendants de la dopamine libérée à la suite d'impulsions.

Le principal mode d'action de l'amphétamine est soutenu par des expériences portant sur la réserpine et l' $\alpha$ -méthyltyrosine. Le prétraitement par la réserpine, qui est censé réduire la quantité de dopamine emmagasinée dans les vésicules (mais non dans le cytoplasme), s'est

révéle inefficace pour atténuer les réactions après la provocation par l'amphétamine. Par contre, la diminution de la dopamine cytoplasmique nouvellement synthétisée, résultant de l'inhibition de la tyrosine-hydroxylase (l'enzyme anabolique cinétiquement limitante) par l' $\alpha$ -méthyltyrosine, a effectivement réduit les réactions après la provocation par l'amphétamine.

L'amphétamine administrée par voie générale a stimulé la libération de dopamine par le noyau accumbens et le noyau caudé. L'administration à court terme d'une faible dose d'amphétamine a produit une réduction régiospécifique de la dopamine de l'« enveloppe » extérieure du noyau accumbens comparativement à celle du « cœur ». Des doses aiguës plus fortes ont entraîné une augmentation du même ordre de la dopamine extracellulaire dans les deux régions.

En plus du mode d'action dopaminergique, des données expérimentales semblent indiquer que d'autres systèmes de neurotransmetteurs interviendraient dans la régulation des effets comportementaux (p. ex. activité motrice). Ces données portent notamment sur des interactions entre les voies dopaminergiques, GABAergiques et glutamatergiques ainsi que sur le rôle possible des voies cholinergiques.

Les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> sont les principaux médiateurs des effets engendrés par l'amphétamine. De plus, on a avancé l'hypothèse selon laquelle les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>3</sub> ainsi que les récepteurs NMDA jouent un rôle dans la libération de dopamine provoquée par l'amphétamine, dans la régulation de la fréquence de décharge et dans le circuit des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale, respectivement.

L'exposition prénatale à l'amphétamine a été associée à diverses réactions chez les descendants, dont des augmentations des réponses conditionnées d'évitement, du comportement explorateur et du comportement sexuel, et des réductions des concentrations de 5-HT dans l'hypothalamus médial.

L'administration répétée de fortes concentrations d'amphétamine a entraîné une dégénérescence des fibres nerveuses à dopamine dans le corps strié, le néostriatum et le cortex frontal.

Des interactions ont été observées entre l'amphétamine et un grand nombre de produits dont la caféine, la cocaïne, la morphine, le diazépam, la phencyclidine, la clonidine, la fluoxétine, le lithium, le pentobarbital, l'éthanol et le tétrahydrocannabinol (THC). Le mécanisme à l'origine de la plupart de ces interactions n'a pas été élucidé jusqu'à maintenant.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Données pharmacocinétiques chez des adultes et des enfants en bonne santé**

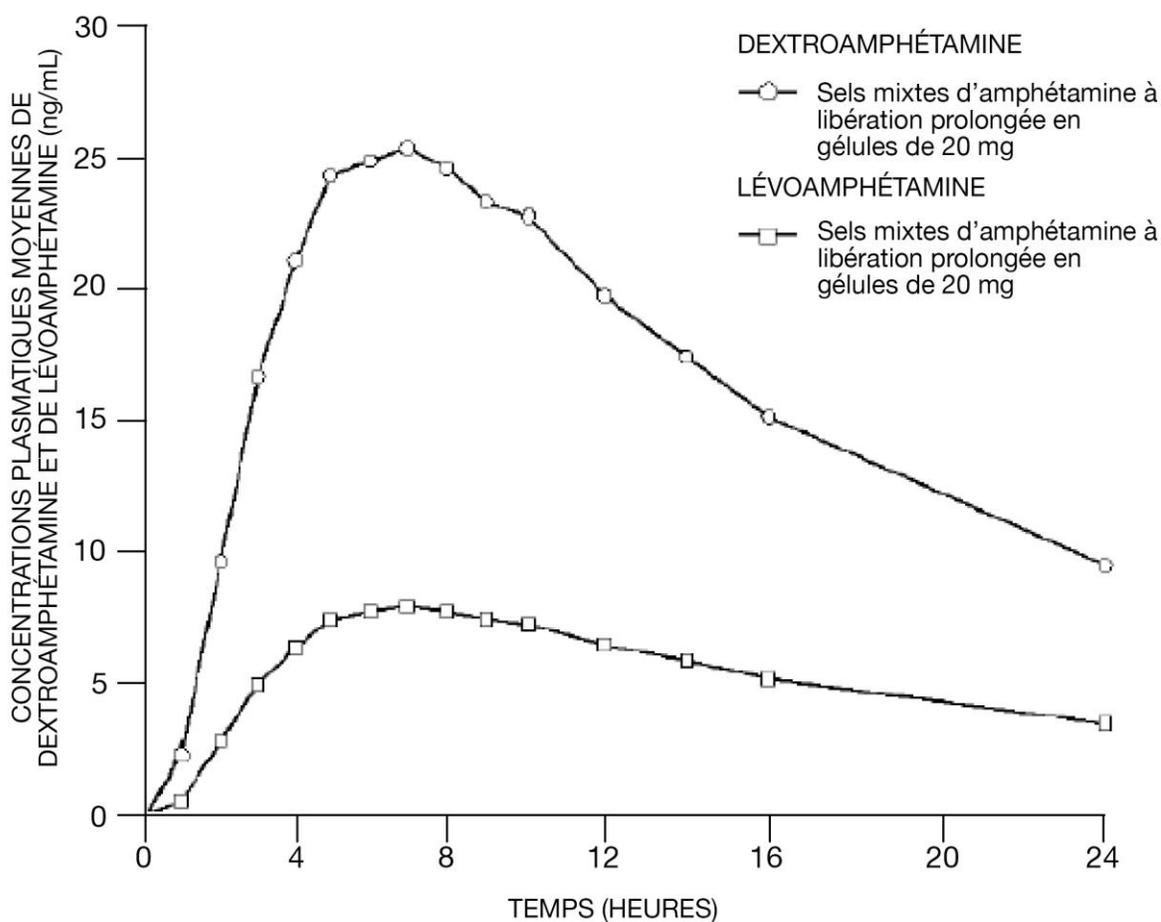
Après l'administration par voie orale d'une dose unique de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélule à des sujets adultes en bonne santé, des concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) de 28,1 ng/mL de *d*-amphétamine et de 8,7 ng/mL de *l*-amphétamine ont été atteintes après environ 7 heures et 8 heures, respectivement. L'aire sous

la courbe  $ASC_{0-inf}$  de la *d*-amphétamine a été de 567 ng•h/mL et celle de la *l*-amphétamine de 203 ng•h/mL (voir le tableau 7).

La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) moyenne de la *d*-amphétamine a été réduite de 1 heure et celle de la *l*-amphétamine, de 2 heures, chez les enfants âgés de 6 à 12 ans par rapport aux valeurs observées chez les adultes (la  $t_{1/2}$  de la *d*-amphétamine a été de 10 heures alors que celle de la *l*-amphétamine a été de 13 heures chez les adultes, comparativement à 9 heures et à 11 heures, respectivement, chez les enfants). L'exposition générale des enfants à l'amphétamine ( $C_{max}$  et ASC) a été supérieure à celle des adultes lors de l'administration d'une dose donnée de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, phénomène qu'on a attribué à la dose plus importante administrée aux enfants par mg/kg de poids corporel comparativement aux adultes. Après normalisation de la dose en fonction des mg/kg, les enfants ont présenté une exposition générale à l'amphétamine de 30 % inférieure à celle des adultes.

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques mesurés pour une dose unique de 20 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée sous forme de gélules**

Traitement	<i>d</i> -amphétamine			<i>l</i> -amphétamine		
	ASC <sub>0-inf</sub> (ng•h/mL)	t <sub>max</sub> (heures)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-inf</sub> (ng•h/ mL)	t <sub>max</sub> (heures)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (20 mg/jour)	567	7,0	28,1	203	8,2	8,7



**Figure 1:** Concentrations plasmatiques moyennes de *d*-amphétamine et de *l*-amphétamine après l'administration d'une dose unique de 20 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, le matin, à de sujets non à jeun

## Étude sur l'effet des aliments chez des sujets adultes en bonne santé

Une étude a été menée pour comparer la biodisponibilité relative de la *d*-amphétamine et de la *l*-amphétamine chez 21 sujets adultes en bonne santé ayant pris une dose unique de 30 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée sous forme de gélule à jeun, après un repas (riche en matières grasses) et saupoudrée sur des aliments (après une période de jeûne). La nourriture ne modifie pas le degré d'absorption des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, mais leur administration avec des aliments retarde de 2,5 heures le  $t_{max}$  (qui passe de 5,2 heures à jeun à 7,7 heures après un repas riche en matières grasses). L'absorption du contenu saupoudré sur de la compote de pommes, après ouverture de la gélule, est semblable à celle de la gélule intacte administrée à jeun.

### Absorption

Des études pharmacocinétiques sur les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ont été réalisées chez des adultes et des enfants (de 6 à 12 ans) ainsi que des adolescents (de 13 à 17 ans) en bonne santé, de même que chez des enfants atteints de TDAH. Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée contiennent des sels de dextroamphétamine (*d*-amphétamine) et de lévoamphétamine (*l*-amphétamine) dans un rapport de 3:1.

Les propriétés pharmacocinétiques des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée sont linéaires à des doses de 20 à 60 mg chez les adultes et les adolescents âgés de 13 à 17 ans pesant plus de 75 kg (165 lb), à des doses de 10 à 40 mg chez les adolescents pesant 75 kg (165 lb) ou moins, et à des doses de 5 à 30 mg chez les enfants âgés de 6 à 12 ans. Aucune accumulation imprévue du médicament n'a été observée à l'état d'équilibre.

Lorsqu'on compare les propriétés pharmacocinétiques de la *d*-amphétamine et de la *l*-amphétamine après l'administration par voie orale de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à des enfants (de 6 à 12 ans) et à des adolescents (de 13 à 17 ans) atteints de TDAH ainsi qu'à des volontaires adultes en bonne santé, on constate que le poids corporel est le principal facteur expliquant les différences observées au chapitre des propriétés pharmacocinétiques de la *d*-amphétamine et de la *l*-amphétamine pour tous les groupes d'âge. L'exposition générale au médicament mesurée au moyen de l'aire sous la courbe à l'infini ( $ASC_{\infty}$ ) et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) diminuaient lorsque le poids corporel augmentait, tandis que le volume de distribution par voie orale ( $V_z/F$ ), la clairance par voie orale ( $CL/F$ ) et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) augmentaient lorsque le poids corporel augmentait.

### Distribution

Les études publiées font état d'une distribution stéréospécifique de chacun des énantiomères dextrogyre (*d*-) et lévogyre (*l*-) de l'amphétamine dans le cerveau et le cœur chez la souris. La cinétique de distribution chez le rat a montré que des quantités similaires des 2 énantiomères sont excrétées dans l'urine sous forme de médicament mère et de métabolite hydroxylé.

La <sup>3</sup>H-*d*-amphétamine radiomarquée a été distribuée dans de nombreux tissus chez les souris mâles de même que chez les souris femelles gravides et non gravides. L'amphétamine a traversé la barrière placentaire et a été retrouvée dans le placenta, dans tout le corps du fœtus ainsi que dans le cerveau et le foie fœtaux. En général, les concentrations ont été beaucoup moins élevées dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels.

### **Biotransformation**

On indique que l'amphétamine est oxydée en position 4 de l'anneau benzène pour former de la 4-hydroxy-amphétamine ou sur la chaîne latérale des carbones- $\alpha$  ou  $\beta$  pour former de l'alpha-hydroxy-amphétamine ou de la noradrénaline, respectivement. La noradrénaline et la 4-hydroxy-amphétamine sont toutes les deux actives, et chacune est oxydée pour former de la 4-hydroxy-noradrénaline. L'alpha-hydroxy-amphétamine subit une désamination pour former de la phénylacétone, ce qui finit par former de l'acide benzoïque et son glucuronide ainsi que de l'acide hippurique, par conjugaison avec la glycine. Bien que les enzymes intervenant dans la biotransformation de l'amphétamine n'aient pas été clairement définies, on sait que la CYP2D6 participe à la formation de la 4-hydroxy-amphétamine. Comme la CYP2D6 est génétiquement polymorphe, des variations de la biotransformation de l'amphétamine au sein de la population sont possibles.

On sait que l'amphétamine inhibe la monoamine-oxydase, mais la capacité de l'amphétamine et de ses métabolites à inhiber diverses isoenzymes du P<sub>450</sub> et d'autres enzymes n'a pas été élucidée de façon adéquate. Des expériences *in vitro* effectuées sur des microsomes humains font ressortir une faible inhibition de la CYP2D6 par l'amphétamine et une faible inhibition des CYP1A2, 2D6 et 3A4 par un ou plusieurs métabolites. Toutefois, en raison de la probabilité d'auto-inhibition et du manque d'information sur la concentration de ces métabolites par rapport aux concentrations *in vivo*, aucune prédiction ne peut être faite quant à la possibilité que l'amphétamine ou ses métabolites inhibent la biotransformation d'autres médicaments par le truchement d'isoenzymes du CYP450 *in vivo*.

La biotransformation de l'amphétamine a été modifiée par l'induction du système CYP450 sous l'effet du phénobarbital. L'hydroxylation directe du cycle benzénique de la molécule mère s'est effectuée par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2D1 chez le rat et de son homologue humain, la CYP2D6, dans les microsomes humains. Il a été démontré que la désamination de l'amphétamine fait intervenir l'isoforme 2C3 du CYP chez le lapin, mais pas les isoformes 2C11 et 2C13 chez le rat. Il a aussi été démontré que la N-oxygénation de l'amphétamine, ainsi métabolisée en hydroxylamine et en oxime, se produit *in vitro* en présence de la forme 3 de la flavine monooxygénase de l'être humain.

### **Excrétion**

Lorsque le pH de l'urine est normal, environ la moitié d'une dose d'amphétamine se retrouve dans l'urine sous forme de dérivés de l'alpha-hydroxy-amphétamine, et une autre fraction de 30 à 40 % de la dose environ se retrouve dans l'urine sous forme d'amphétamine proprement dite. Comme l'amphétamine a un pKa de 9,9, la quantité d'amphétamine récupérée dans l'urine

dépend en grande partie du pH et du débit urinaire. Des pH urinaires alcalins donnent lieu à une ionisation moindre et à une diminution de l'élimination par voie rénale; des pH acides et des débits urinaires élevés entraînent une élimination rénale accrue s'accompagnant de clairances supérieures aux taux de filtration glomérulaire, ce qui traduit une sécrétion active. On a fait état de taux de récupération urinaire de l'amphétamine allant de 1 à 75 %, selon le pH de l'urine; la fraction restante de la dose est métabolisée par le foie. Par conséquent, autant une atteinte hépatique qu'une atteinte rénale peuvent inhiber l'élimination de l'amphétamine et entraîner une exposition prolongée à cette substance. En outre, on sait que les médicaments qui influent sur le pH urinaire modifient l'élimination de l'amphétamine; une diminution de la biotransformation de l'amphétamine qui pourrait survenir en raison d'interactions médicamenteuses ou de polymorphismes génétiques est plus susceptible d'être cliniquement significative lorsque l'élimination rénale est réduite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

L'excrétion urinaire de l'amphétamine et de son principal métabolite chez le rat, la 4-hydroxyamphétamine, a varié selon les souches de rats, des différences importantes ayant été observées entre les souches de mauvais métaboliseurs et celles de bons métaboliseurs.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### ***Enfants***

#### **Données pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH**

Lors d'une étude sur une dose unique de 20 mg menée chez 51 enfants (de 6 à 12 ans) atteints de TDAH, le temps nécessaire à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ( $T_{max}$ ) de *d*-amphétamine a été de 6,8 heures, la  $C_{max}$  moyenne ayant été de 48,8 ng/mL. Les valeurs correspondantes moyennes du  $t_{max}$  et de la  $C_{max}$  ont été de 6,9 heures et de 14,8 ng/mL dans le cas de la *l*-amphétamine. La *d*-amphétamine et la *l*-amphétamine ont eu une demi-vie d'élimination moyenne de 9,5 heures et de 10,9 heures, respectivement. Après l'administration de doses de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules jusqu'à l'état d'équilibre chez des enfants atteints de TDAH, les  $C_{max}$  moyennes de *d*-amphétamine ont été de 28,8 ng/mL (10 mg), de 54,6 ng/mL (20 mg) et de 89,0 ng/mL (30 mg). Dans le cas de la *l*-amphétamine, les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  correspondant aux 3 doses de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules ont été de 8,8 ng/mL, de 17,2 ng/mL et de 28,1 ng/mL, respectivement.

Chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans et pesant 75 kg (165 lb) ou moins, la demi-vie d'élimination moyenne est de 11 heures dans le cas de la *d*-amphétamine et de 13 à 14-heures dans le cas de la *l*-amphétamine.

#### **Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à l'état d'équilibre chez des enfants atteints de TDAH**

Traitement	<i>d</i> -amphétamine			<i>l</i> -amphétamine		
	ASC <sub>0-24</sub> (ng•h/ mL)	T <sub>max</sub> (heures)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	t <sub>max</sub> (heures)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (10 mg)	432	6,4	28,8	138	6,4	8,8
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (20 mg)	777	5,8	54,6	262	5,7	17,2
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (10 mg)	1364	5,5	89,0	444	5,5	28,1

- **Insuffisance rénale**

Dans une étude portant sur la pharmacocinétique de la lisdexamfétamine chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou altérée, la clairance de la *d*-amphétamine est passée de 0,7 L/h/kg chez les sujets normaux à 0,4 L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La *d*-amphétamine n'est pas dialysable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance rénale; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

TEVA-AMPHETAMINE XR doit être remis dans un contenant étanche et résistant à la lumière, tel que décrit dans la pharmacopée des États-Unis (USP). Conserver entre 15 °C et 30 °C.

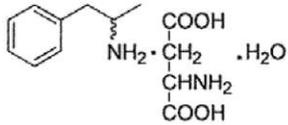
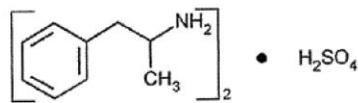
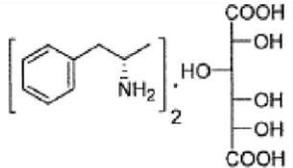
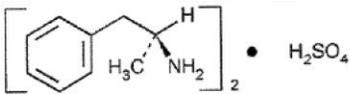
## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénominations communes	Dénominations chimiques	Formules développées et masses moléculaires	Description et solubilité
Aspartate d'amphétamine monohydraté	Aspartate de (±)-α-méthylphénéthylamine monohydraté	 <p>Masse moléculaire : 286,33 (monohydraté)</p>	Poudre blanche ou blanc cassé.  Très soluble dans l'eau.
Sulfate d'amphétamine, USP	Sulfate de (±)-α-méthylphénéthylamine (2:1)	 <p>Masse moléculaire : 368,49</p>	Poudre cristalline blanche.  Très soluble dans l'eau.
Saccharate de dextroamphétamine	Saccharate de (+)-α-méthylphénéthylamine (2:1)	 <p>Masse moléculaire : 480,56</p>	Poudre blanche ou blanc cassé.  Très soluble dans l'eau.
Sulfate de dextroamphétamine, USP	Sulfate de (+)-α-méthylphénéthylamine (2:1)	 <p>Masse moléculaire : 368,49</p>	Poudre cristalline blanche.  Très soluble dans l'eau.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Traitement du TDAH chez les enfants (entre 6 et 12 ans)

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les enfants (entre 6 et 12 ans)**

N° d'étude	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.301	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo avec groupes parallèles	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10 mg, 20 mg ou 30 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant trois semaines	584	8,6 (entre 6 et 12 ans)	Hommes (77 %) et femmes (23 %)
SLI381.201	Étude croisée à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par un placebo et un traitement actif	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10 mg, 20 mg ou 30 mg ou un placebo ou gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10 mg Voie orale, 1 f.p.j. pendant une semaine*	51	9,5 (entre 6 et 12 ans)	Hommes (86 %) et femmes (14 %)

\* Chaque sujet était affecté aléatoirement à un groupe pour prendre successivement chacun des 5 traitements pendant une semaine, pendant une durée totale de 5 semaines

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, a été réalisée dans un contexte naturaliste auprès de 584 enfants âgés de 6 à 12 ans répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV® (de type mixte ou de type hyperactivité-impulsivité). Les patients ont été répartis au hasard dans des groupes affectés à un traitement par des doses fixes et ont reçu des doses finales de 10 mg, de 20 mg ou de 30 mg par jour de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, ou un placebo. Les enfants ont pris les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ou le placebo 1 fois par jour, le matin, pendant 3 semaines. Des améliorations significatives du comportement, fondées sur l'évaluation de l'attention et de l'hyperactivité par les enseignants et les parents, ont été observées dans tous les groupes traités par les sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules comparativement au groupe placebo, pendant toute la durée du traitement, même pendant la première semaine lorsque tous les sujets traités par les sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules recevaient une dose initiale de 10 mg par jour. Le comportement des patients traités par les sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules s'est amélioré au cours de la première semaine de traitement ( $p < 0,001$ ), tant le matin ( $p < 0,001$ ) que l'après-midi ( $p < 0,001$ ), comparativement à celui des patients recevant le placebo.

Une étude croisée menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par un placebo et un agent actif, a été effectuée dans une classe-laboratoire chez 51 enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH. Par rapport au placebo, les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, administrées à raison de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg par jour, ont permis d'obtenir des améliorations rapides, et leur efficacité s'est maintenue à un niveau significatif ( $p < 0,05$ ) pendant une période allant jusqu'à 12 heures, et ce, pour tous les paramètres cognitifs et comportementaux.

Lors de ces deux essais cliniques menés dans des contextes différents, les sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, pris une fois le matin, se sont révélés efficaces dans le traitement du TDAH (type combiné ou type hyperactivité-impulsivité) pendant au moins 12 heures.

#### Traitement du TDAH chez les adolescents (entre 13 et 17 ans)

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les adolescents (entre 13 et 17 ans)**

N° d'étude	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.314a	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles contrôlée par placebo	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant quatre semaines	327	14,2 (entre 13 et 17 ans)	Hommes (65 %) et femmes (35 %)

Une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, a été menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans ( $n = 327$ ) répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV<sup>®</sup>. Après répartition aléatoire, la cohorte principale de patients ( $n = 287$ , poids  $\leq 75$  kg [165 lb]) a été affectée à des groupes soumis à un traitement à l'aide d'une dose fixe pendant 4 semaines. Les patients se sont vu attribuer des doses finales de 10 mg, de 20 mg, de 30 mg et de 40 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules ou un placebo, pris 1 fois par jour, le matin; les patients ayant reçu des doses finales supérieures à 10 mg devaient augmenter leur dose de 10 mg chaque semaine. La cohorte secondaire se composait de 40 sujets pesant plus de  $>75$  kg (165 lb) qui ont été affectés à des groupes soumis à un traitement à l'aide d'une dose fixe; ces patients ont reçu des doses finales de 50 mg et de 60 mg de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules ou un placebo, 1 fois par jour, le matin, pendant 4 semaines. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le score total de la cohorte principale sur l'échelle ADHD-RS-IV. Les

améliorations observées dans la cohorte principale ont été plus importantes, et ce, de façon statistiquement significative, dans les 4 groupes de la cohorte principale recevant un traitement actif (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10 mg, à 20 mg, à 30 mg et à 40 mg) que dans le groupe placebo. Les sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules, administrés à des doses de 10 à 40 mg, sont efficaces dans le traitement du TDAH chez les adolescents pesant 75 kg (165 lb) ou moins. On n'a pas recueilli de données adéquates selon lesquelles des doses supérieures à 20 mg par jour produisaient des bienfaits supplémentaires.

#### Traitement du TDAH chez les adultes (18 ans ou plus)

**Tableau 11 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les adultes (18 ans ou plus)**

N° d'étude	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SLI381.303	Étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo avec groupes parallèles	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 20 mg, 40 mg ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant quatre semaines	255	39,2 (entre 18 et 76 ans)	Hommes (60 %) et femmes (40%)
SLI381.304	Étude de prolongation multicentrique en mode ouvert de longue durée	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 20 mg, 40 mg ou 60 mg ou un placebo Voie orale, 1 f.p.j. pendant douze mois	223	39,8 (entre 18 et 76 ans)	Hommes (59 %) et femmes (41 %)

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles a été menée chez 255 adultes répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV®. Les patients ont, après répartition aléatoire, été affectés à des groupes soumis à un traitement à l'aide d'une dose fixe et recevant des doses finales de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg par jour de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules ou un placebo. Les patients ont pris des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ou le placebo 1 fois par jour, le matin, pendant 4 semaines. À la fin de l'étude, on a constaté une atténuation significative des symptômes d'inattention et d'impulsivité-hyperactivité des patients, évalués au moyen d'un score global des symptômes du TDAH composé de 18 éléments, pour toutes les doses de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée en gélules comparativement aux patients qui ont reçu le placebo pendant les 4 semaines ( $p < 0,001$ ). On n'a pas recueilli de données adéquates

selon lesquelles des doses supérieures à 20 mg par jour produisaient des bienfaits supplémentaires.

Une prolongation à long terme en mode ouvert de l'étude clinique précitée a été réalisée chez 223 patients adultes. Après 12 mois, tous les patients affichaient une atténuation soutenue des symptômes, évalués au moyen du score global des symptômes du TDAH composé de 18 éléments.

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

##### Bioéquivalence de 1 gélule à 20 mg et de 4 gélules à 5 mg (enfants atteints de TDAH)

Lors d'une étude portant sur une dose unique menée chez 20 enfants (de 6 à 12 ans) atteints de TDAH, l'administration simultanée de 4 gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée dosées à 5 mg s'est révélée bioéquivalente à l'administration de 1 seule gélule à 20 mg pour les 2 formes *d*- et *l*- de l'amphétamine chez les patients à jeun.

<b>Tableau 12 – Paramètres pharmacocinétiques pour les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée de 30 mg</b>				
<b>Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité</b>				
<b>Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, 4 × 5 mg vs 1 × 20 mg – chez des patients à jeun</b>				
<b>À partir des données mesurées</b>				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 4 gélules de 5 mg	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 1 gélule de 20 mg		
<b><i>d</i>-amphétamine</b>				
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	823,5 843,5 (22,2 %)	775,7 794,8 (22,6 %)	106,2	101,0 -111,6
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	845,8 863,9 (21,1 %)	797,8 815,3 (21,4 %)	106,0	101,5 - 110,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	50,4 51,9 (24,5 %)	49,9 51,9 (28,9 %)	101,0	92,4 -110,3
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	4,65 (50,0 %)	4,50 (37,8 %)		
t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)	8,10 (14,5 %)	7,98 (17,0 %)		
<b><i>l</i>-amphétamine</b>				
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	276,8 286,2 (26,4 %)	238,5 247,0 (27,1 %)	116,0	108,6 -124,0
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	297,1 304,0 (22,3 %)	263,7 269,6 (21,7 %)	112,7	107,6 -118,0
C <sub>max</sub>	16,2	15,2	106,6	98,5 -115,3

(ng/mL)	16,7 (24,1 %)	15,8 (28,6 %)		
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	4,95 (50,1 %)	4,85 (39,7 %)		
t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)	9,16 (14,5 %)	9,13 (18,5 %)		

<sup>a</sup> Moyenne arithmétique (% CV)

Des différences statistiquement significatives ont été observées entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'ASC, celle-ci étant plus élevée dans le groupe ayant reçu 4 × 5 mg, mais pas pour ce qui est de la C<sub>max</sub> et du t<sub>max</sub>. Les résultats s'appliquent à la *d*- et à la *l*-amphétamine.

### Résumé des données de biodisponibilité comparative

**Titre de l'étude chez des sujets à jeun :** Comparaison de la biodisponibilité relative des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 30 mg et de celle des gélules ADDERALL XR à 30 mg chez des sujets en bonne santé et à jeun.

Cette étude avait pour but de comparer la biodisponibilité relative de TEVA-AMPHETAMINE XR à 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) avec celle des gélules ADDERALL XR après l'administration d'une dose orale unique (1 gélule XR de 30 mg) à des adultes en bonne santé et à jeun. Il s'agit d'une étude croisée à insu partiel, à répartition aléatoire, avec dose unique et portant sur deux traitements administrés sur deux périodes à des sujets à jeun.

<i>d</i> -amphétamine (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	762,00 773,72 (19,07)	781,31 800,20 (23,91)	97,53	93,65 - 101,56
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	782,35 794,60 (19,31)	804,01 825,13 (25,16)	97,31	93,30 - 101,48
C <sub>max</sub> (ng/mL)	41,21 41,71 (16,34)	45,38 46,23 (20,04)	90,82	86,54 - 95,30
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,50 (4,00-8,00)	4,50 (3,00-12,00)		
t <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	10,83 (13,85)	10,77 (17,75)		

\* TEVA- AMPHETAMINE XR, 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée).

† Gélules Adderall XR, 30 mg (Shire Canada Inc); achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

<i>l</i> -amphétamine (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	326,25 333,21 (22,78)	338,57 349,28 (27,70)	96,36	92,40 - 100,49
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	344,52 352,58 (23,95)	358,21 372,66 (31,90)	96,18	91,84 - 100,72
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15,56 15,76 (16,82)	17,13 17,43 (19,53)	90,87	87,14 - 94,76
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,50 (4,00-9,00)	5,00 (2,50-16,00)		
t <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	13,45 (19,93)	13,36 (24,52)		

\* TEVA- AMPHETAMINE XR, 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée).

† Gélules Adderall XR, 30 mg (Shire Canada Inc); achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

**Titre de l'étude chez des sujets non à jeun :** Comparaison de la biodisponibilité relative des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 30 mg et de celle des gélules ADDERALL XR à 30 mg chez des sujets non à jeun.

Cette étude avait pour but de comparer la biodisponibilité relative de TEVA-AMPHETAMINE XR à 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) avec celle des gélules

ADDERALL XR après l'administration d'une dose orale unique (1 gélule XR de 30 mg) à des adultes en bonne santé et non à jeun. Il s'agit d'une étude croisée à insu partiel, à répartition aléatoire, avec dose unique et portant sur deux traitements administrés sur deux périodes à des sujets non à jeun.

<i>d</i> -amphétamine (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> ‡ (ng•h/mL)	718,38 726,46 (15,17)	754,19 764,07 (15,89)	95,25	91,89 - 98,74
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	738,32 746,84 (15,36)	775,11 785,71 (16,22)	95,25	91,72 - 98,92
C <sub>max</sub> (ng/mL)	35,63 35,94 (13,11)	37,22 38,20 (22,84)	95,73	90,92 - 100,80
t <sub>max</sub> § (h)	7,50 (5,00-9,00)	7,00 (4,50-12,00)		
t <sub>1/2</sub> € (h)	10,57 (13,76)	10,24 (13,12)		

\* TEVA- AMPHETAMINE XR, 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée).

† Gélules Adderall XR, 30 mg (Shire Canada Inc); achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

<i>d</i> -amphétamine (1 × 30 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>r</sub> (ng•h/mL)	300,91 304,75 (16,11)	318,17 322,74 (16,76)	94,57	90,81 - 98,49
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	317,16 321,67 (16,90)	334,62 340,05 (17,82)	94,78	90,70 - 99,04
C <sub>max</sub> (ng/mL)	13,44 13,54 (12,53)	14,13 14,46 (21,43)	95,13	90,44 - 100,07
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	7,75 (5,00-9,00)	7,25 (5,05-16,00)		
t <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	12,97 (19,48)	12,43 (15,93)		

\* TEVA- AMPHETAMINE XR, 30 mg (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée).

† Gélules Adderall XR, 30 mg (Shire Canada Inc); achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

€ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Études sur la toxicité aiguë

La dose létale moyenne (DL<sub>50</sub>) aiguë de l'amphétamine est la suivante :

Espèces	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris (voie i.v.)	52
Souris (voie orale)	353
Rat (voie i.p.)	70
Chien (voie i.v.)	8,5
Singe (voies i.v., orale)	5

Lors d'études sur la toxicité aiguë réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe, les réponses ont été similaires et proportionnelles à la dose. Le classement par ordre de toxicité relative, en fonction de la comparaison des valeurs de la DL<sub>50</sub>, a été le suivant : singe > chien > souris.

La toxicité aiguë de la dextro (*d*-) et de la lévo (*l*-) amphétamine était fonction de l'âge. Les jeunes souris (âgées de 3 à 30 jours) ont toléré des doses plus élevées (allant jusqu'à 180 mg/kg par voie i.p.) que les adultes. L'âge à partir duquel la toxicité a augmenté a été de 18 jours. Les courbes de mortalité ont été biphasiques chez les souris en période de croissance et polyphasiques chez les souris adultes.

Les signes de toxicité aiguë observés chez les souris (doses de 25 à 75 mg/kg par voie i.v.), les rats (doses de 45 à 178 mg/kg par voie i.p.), les chiens (doses de 5 à 9 mg/kg par voie i.v.) et les singes (doses de 1 à 6 mg/kg par voie i.v.) ont notamment été une hyperactivité importante à grave, un comportement stéréotypé, des convulsions cloniques et (ou) toniques légères à importantes et (chez les singes) une augmentation marquée de la fréquence respiratoire, de la température corporelle et de la taille des pupilles. La mort a été associée à des convulsions et, chez les chiens, à des hémorragies endocardiques massives dans les deux ventricules.

### **Études sur la toxicité subaiguë et subchronique**

Les principaux signes de toxicité subaiguë et subchronique notés chez des souris (doses de 0 à 2 000 ppm de *d,l*-amphétamine ajoutées à la nourriture) et des rats (doses de 0 à 750 ppm de *d,l*-amphétamine ajoutées à la nourriture) lors d'études sur l'alimentation d'une durée de 14 jours et de 13 semaines ont été une hyperactivité ainsi qu'une diminution du poids et de la quantité d'aliments consommés. Des taux de mortalité de l'ordre de 15 à 65 % ont été enregistrés chez des souris ayant reçu des doses de 500 à 2 000 ppm de *d,l*-amphétamine dans leur nourriture. Aucune mort liée au traitement n'a été observée lors de l'étude menée chez les rats.

### **Études sur la génotoxicité**

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contiennent les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas été clastogènes lors du test du micronoyau de la moelle osseuse effectué *in vivo* chez la souris et n'ont pas été mutagènes lors du test d'Ames *in vitro* portant sur *E. coli*. Lors d'essais menés sur la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1), on a obtenu une réponse positive au test du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris, une réponse équivoque au test d'Ames et des réponses négatives lors des tests *in vitro* d'échange de chromatides sœurs et d'aberration chromosomique.

### **Études de cancérogénicité**

Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé lors d'études où la *d,l*-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1) a été administrée dans la ration alimentaire, pendant 2 ans, à des doses maximales de 30 mg/kg/jour chez des souris mâles, de 19 mg/kg/jour chez des souris femelles et de 5 mg/kg/jour chez des rats mâles et femelles. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30 mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle).

### **Études sur la reproduction et la tératologie**

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contiennent les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats

ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez les êtres humains, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30 mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou plus chez des animaux gravides. L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

Un certain nombre d'études menées chez des rongeurs indiquent que l'exposition avant ou peu après la naissance à des doses d'amphétamines (*d*- ou *d,l*-) semblables à celles qui sont utilisées en pratique clinique peut entraîner des perturbations neurochimiques et des troubles du comportement à long terme. Les effets comportementaux signalés sont notamment des troubles d'apprentissage et de la mémoire, une altération de l'activité locomotrice et des modifications de la fonction sexuelle.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

Monographie d'ADDERALL XR® (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée). Commercialisé par Takeda Canada Inc. N° de contrôle de la présentation : 269618; date de révision : 9 mars 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DU PATIENT

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### <sup>c</sup> TEVA-AMPHETAMINE XR

#### Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-AMPHETAMINE XR**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-AMPHETAMINE XR**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**L'emploi de TEVA-AMPHETAMINE XR peut entraîner un risque de dépendance pour vous ou votre enfant. TEVA-AMPHETAMINE XR peut aussi mener à un usage abusif ou inapproprié du médicament.**

**Un usage inapproprié de TEVA-AMPHETAMINE XR peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires graves et même la mort subite.**

#### À quoi TEVA-AMPHETAMINE XR sert-il?

TEVA-AMPHETAMINE XR est utilisé pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH).

- Il est utilisé chez les enfants (de 6 à 12 ans), les adolescents (de 13 à 17 ans) et les adultes.
- Il peut faire partie du traitement global du TDAH. Le médecin peut également recommander le recours à des services de consultation psychologique ou à une autre thérapie pour vous ou votre enfant.

#### Comment TEVA-AMPHETAMINE XR agit-il?

On croit que TEVA-AMPHETAMINE XR agit sur certaines parties du cerveau pour aider à accroître votre niveau d'attention et de concentration ou celui de votre enfant. Cela comprend la capacité de suivre des consignes et d'accomplir une tâche; il réduit aussi le niveau d'impulsivité et de comportements non maîtrisés. La gélule TEVA-AMPHETAMINE XR contient un ingrédient médicinal, l'*amphétamine*, qui est libéré dès la prise du médicament et plus tard, afin d'atténuer les symptômes du TDAH durant toute la journée.

#### Quels sont les ingrédients de TEVA-AMPHETAMINE XR?

Ingrédients médicinaux : aspartate d'amphétamine monohydraté, saccharate de *d*-amphétamine, sulfate de *d*-amphétamine et sulfate d'amphétamine.

Ingrédients non médicinaux : citrate d'éthyle, copolymère d'ammonio-méthacrylate (type A, poudre), copolymère d'ammonio-méthacrylate (type B, poudre), gélules de gélatine, hydroxypropylcellulose, sphères de sucre et talc. Les gélules de gélatine contiennent des encres comestibles, du dioxyde de titane et de la gélatine.

Les colorants présents dans les gélules de teneurs différentes sont les suivants :

Teneur	Colorants utilisés dans les gélules de gélatine
5 mg	Oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et bleu n° 1 (AD&C)
10 mg	bleu n° 1 (AD&C), jaune n° 10 (D&C)
15 mg	jaune n° 10 (D&C), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge
20 mg	bleu n° 1 (AD&C)
25 mg	jaune n° 10 (D&C)
30 mg	Oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge

**TEVA-AMPHETAMINE XR est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Gélules à libération prolongée dosées à : 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg et 30 mg.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-AMPHETAMINE XR si vous ou votre enfant :**

- avez une allergie aux amphétamines ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux de TEVA-AMPHETAMINE XR ou de son contenant;
- avez une sensibilité, êtes allergique ou avez déjà eu une réaction à d'autres stimulants;
- faites de l'artériosclérose (durcissement des artères) à un stade avancé;
- avez une maladie du cœur symptomatique;
- faites de l'hypertension (haute pression) modérée à grave;
- présentez un état d'agitation qui cause de l'anxiété et de la détresse;
- avez un glaucome (maladie des yeux);
- êtes atteint d'hyperthyroïdie (maladie où la glande thyroïde produit une hormone en trop grande quantité);
- avez des antécédents d'abus de drogues;
- prenez ou avez pris des médicaments de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car TEVA-AMPHETAMINE XR passe dans le lait maternel.

**Avant de prendre TEVA-AMPHETAMINE XR, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier dans les circonstances suivantes :**

- Pratique de toute activité physique intense;
- Prise d'autres médicaments pour le traitement du TDAH;
- Tics moteurs ou vocaux, ou diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette (*voir Effets indésirables graves et mesures à prendre* ci-dessous);
- Antécédents familiaux de tics moteurs ou vocaux ou de syndrome de Gilles de la Tourette;

- Antécédents de crises d'épilepsie (convulsions);
- Résultats anormaux à un examen des ondes cérébrales (électroencéphalogramme – EEG);
- Présence des symptômes suivants :
  - Phénomène de Raynaud (sensation d'engourdissement, de picotement et coloration des doigts et des orteils lorsqu'ils sont froids)
  - thrombo-angéite oblitérante (douleur dans les mains et les pieds)
- Troubles rénaux; votre médecin pourrait réduire la dose;
- Antécédents d'abus de drogues ou de médicaments ou d'alcoolisme.

#### **Autres mises en garde pertinentes :**

**Grossesse :** Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de le devenir, informez-en votre médecin. La prise de TEVA-AMPHETAMINE XR peut causer du tort au fœtus. Si vous devez prendre TEVA-AMPHETAMINE XR pendant votre grossesse, les bienfaits que vous offre le médicament doivent l'emporter sur les risques pour l'enfant à naître. Votre médecin pourra vous renseigner davantage à ce sujet.

Les troubles suivants ont été signalés avec l'utilisation de médicaments utilisés pour traiter le TDAH, tel que TEVA-AMPHETAMINE XR :

#### **Syndrome sérotoninergique :**

TEVA-AMPHETAMINE XR peut causer un syndrome sérotoninergique, un phénomène rare, mais potentiellement mortel. Il existe un risque de réactions indésirables graves lorsque TEVA-AMPHETAMINE XR est pris avec d'autres médicaments sérotoninergiques. On recommande que le médecin exerce une surveillance attentive si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS);
- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline;
- antidépresseurs tricycliques (ATC);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- agonistes du récepteur 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans);
- antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

#### **Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :**

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideur musculaires, hyperréflexivité, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, changements de la tension artérielle;
- confusion, agitation, impatience motrice, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

**Troubles cardiaques :** Les troubles cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments contre le TDAH, tel que TEVA-AMPHETAMINE XR :

- Mort subite chez des enfants, adolescents et adultes présentant des troubles ou des anomalies cardiaques;
- AVC et crise cardiaque chez les adultes;

- Élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de médicaments stimulants utilisés pour traiter le TDAH. Ces enfants et adolescents présentaient une anomalie cardiaque structurelle ou un autre problème cardiaque grave. TEVA-AMPHETAMINE XR ne doit pas, en général, être prescrit aux enfants, adolescents ou adultes qui présentent un trouble cardiaque grave comme :

- de l'hypertension;
- une anomalie dans la structure du cœur;
- une maladie du muscle cardiaque; ou
- de graves anomalies du rythme cardiaque.

Informez le médecin si vous ou votre enfant souffrez d'une maladie du cœur, d'anomalies cardiaques, de haute pression ou s'il y a des antécédents de tels problèmes dans votre famille. Le médecin voudra peut-être vérifier :

- votre état de santé cardiaque, ou celui de votre enfant, avant d'entreprendre le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR;
- la pression sanguine et la fréquence cardiaque feront l'objet d'une surveillance durant le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR.

**Appelez immédiatement le médecin si vous ou votre enfant présentez des signes de troubles cardiaques tels qu'une douleur à la poitrine, un essoufflement ou une perte de connaissance pendant le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR.**

#### **Troubles mentaux (psychiatriques)**

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires, c'est-à-dire penser à vous tuer ou avoir envie de le faire ou faire une tentative de suicide. Cela peut survenir à n'importe quel moment durant le traitement, surtout au début ou lors de changements de la dose, et aussi après l'arrêt du traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR. Si cela devait survenir durant le traitement, **consultez votre médecin immédiatement. Une telle situation doit être surveillée de près par le médecin.**
- Apparition de symptômes de manie comme une excitation inhabituelle, de l'hyperactivité ou une absence d'inhibition;
- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire, caractérisé par des sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes de manie (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition) en alternance avec des périodes de dépression (sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir);
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif, anxieux, agité ou hostile;
- Apparition de symptômes psychotiques comme entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas, être suspicieux.

L'apparition ou l'aggravation de ces troubles mentaux pourrait être plus susceptible de se produire si vous ou votre enfant présentez des troubles mentaux, connus ou non. Avisez le médecin si vous ou votre enfant avez :

- un trouble mental;
- un trouble bipolaire;
- une dépression;

- des antécédents de tentatives de suicide.

### **Usage abusif et dépendance**

- L'amphétamine est l'ingrédient médicamenteux contenu dans TEVA-AMPHETAMINE XR. Les amphétamines peuvent entraîner un abus ou un usage inapproprié.
- L'abus d'amphétamines peut mener à la dépendance, à la tolérance, à des troubles sociaux et, possiblement, à des problèmes cardiaques graves et à la mort.
- À long terme, l'usage abusif des amphétamines peuvent causer :
  - des problèmes cutanés;
  - des troubles du sommeil;
  - des changements de la personnalité;
  - des sentiments d'anxiété et de détresse;
  - un comportement impulsif et un comportement non maîtrisé;
  - une psychose;
  - la schizophrénie.
- L'arrêt de votre traitement ou de celui de votre enfant par TEVA-AMPHETAMINE XR exige une surveillance médicale. L'arrêt soudain d'un traitement prolongé à fortes doses par TEVA-AMPHETAMINE XR peut causer les troubles suivants :
  - fatigue extrême;
  - dépression;
  - modifications du sommeil.
- TEVA-AMPHETAMINE XR ne doit être administré que sous étroite surveillance médicale à des patients dont le trouble a été diagnostiqué correctement.

### **Croissance chez l'enfant**

On croit que les stimulants pourraient ralentir temporairement la croissance chez les enfants. Le médecin de votre enfant suivra de près l'évolution de sa taille et de son poids. Si la taille ou le poids n'augmente pas comme prévu, le médecin pourrait mettre fin à son traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-AMPHETAMINE XR :**

- les médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, y compris le millepertuis, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN);
- les agents acidifiant l'urine ou le contenu gastrointestinal (p. ex. guanéthidine, réserpine, acide ascorbique, chlorure d'ammonium, phosphate monosodique);

- les médicaments qui alcalinisent l'urine (p. ex. acétazolamide, thiazides);
- les médicaments utilisés pour abaisser ou augmenter la tension artérielle (pression sanguine);
- les médicaments contre le rhume et les allergies;
- les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, halopéridol);
- le lithium;
- la méthénamine;
- les analgésiques narcotiques (médicaments contre la douleur, p. ex. la mépéridine);
- les anticonvulsivants (p. ex. l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne).

Pendant le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR, vous ou votre enfant ne devez pas commencer à prendre un nouveau médicament ni un produit à base de plantes médicinales avant d'en avoir parlé au médecin.

**Vous ou votre enfant ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant le traitement par TEVA-AMPHETAMINE XR :**

- agents alcalinisant le contenu gastro-intestinal (p. ex. bicarbonate de sodium, antiacides);
- inhibiteurs de la pompe à protons, ou plus communément IPP (p. ex. l'oméprazole).

**Utilisation du médicament**

- Vous ou votre enfant devez prendre TEVA-AMPHETAMINE XR exactement comme le médecin vous l'a indiqué. **Ne PAS** dépasser la dose prescrite.
- Vous devez prendre TEVA-AMPHETAMINE XR par la bouche, une fois par jour, tôt le matin.
- Évitez de prendre TEVA-AMPHETAMINE XR en après-midi, car il pourrait alors causer de l'insomnie.
- Vous ou votre enfant pouvez prendre TEVA-AMPHETAMINE XR :
  - en avalant la gélule entière; ou
  - en ouvrant la gélule et en répandant toutes les granules qu'elle contient sur de la compote de pommes. Mangez celle-ci immédiatement et ne la conservez pas en vue d'un usage ultérieur si vous choisissez cette méthode.
- **Vous ne devez pas écraser ni mâcher la gélule ou les granules avant de les avaler.**
- Vous pouvez prendre TEVA-AMPHETAMINE XR avec ou sans repas.
- Vous pouvez avaler les gélules entières avec de l'eau.

**Dose habituelle :**

Enfants (de 6 à 12 ans) : La dose de départ habituelle est de 10 mg, à prendre 1 fois par jour, le matin. Dans certains cas, la dose de départ peut être de 5 mg 1 fois par jour. Il ne faut pas dépasser 30 mg 1 fois par jour.

Adolescents (13 à 17 ans) et adultes (18 ans et plus) : La dose de départ habituelle est de 10 mg, à prendre 1 fois par jour, le matin. La dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale habituelle de 20 mg 1 fois par jour. Il ne faut pas dépasser 30 mg 1 fois par jour.

Votre médecin ou le médecin de votre enfant pourrait :

- interrompre votre traitement ou le traitement de votre enfant par TEVA-AMPHETAMINE XR pour vérifier s'il y a retour ou non des symptômes;
- changer la dose selon votre réponse à TEVA-AMPHETAMINE XR.

## Surdosage :

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-AMPHETAMINE XR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant avez oublié de prendre votre dose du matin, ne la prenez pas ce jour-là. Attendez au lendemain matin pour la prendre et poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Ne doublez pas la dose.

## Effets secondaires possibles de TEVA-AMPHETAMINE XR :

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-AMPHETAMINE XR. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Changements de comportement
  - nervosité
  - anxiété
  - irritabilité
  - sautes d'humeur
- Frissons
- Diminution ou perte de l'appétit
- Difficulté à s'endormir
- Problèmes digestifs
  - vomissements
  - diarrhée
  - nausées
  - constipation
  - indigestion
- Étourdissements
- Somnolence
- Sécheresse de la bouche et soif
- Fièvre
- Grincement de dents
- Maux de tête
- Douleur dans le cou
- Diminution du désir sexuel
- Sensibilité à la lumière
- Maux d'estomac
- Transpiration
- Goût désagréable dans la bouche

- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b> <b>Palpitations ou battements cardiaques rapides :</b> battements cardiaques irréguliers, battements trop forts ou présence de palpitations rapides		✓	
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			✓
<b>Nouveaux tics :</b> tics moteurs (mouvements répétitifs d'une partie du corps) ou des tics verbaux (répétition de sons ou de mots)		✓	
<b>Dyspnée :</b> essoufflement			✓
<b>Infection des voies urinaires, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre :</b> douleur ou sensation de brûlure pendant la miction, envies fréquentes d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble		✓	
<b>Infection fongique</b>		✓	
<b>Dysménorrhée (crampes menstruelles) :</b> douleur lancinante, ou crampes dans la partie inférieure de l'abdomen pouvant être intenses	✓		
<b>Cardiomyopathie (signes de maladie cardiomusculaire) :</b> essoufflement ou enflure des jambes			
<b>Dépression :</b> sentiments de tristesse, perte d'intérêt pour les activités habituelles, désespoir, insomnie ou sommeil excessif		✓	
<b>PEU FRÉQUENTS</b> <b>Comportement agressif, colère ou hostilité</b>		✓	
<b>Élévation de la tension artérielle :</b> maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère,		✓	

### Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
bourdonnements d'oreilles, évanouissement			
<b>Troubles de la vision</b> : modification de la vue ou vision brouillée		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Crise cardiaque</b> : douleur oppressante et intense dans la poitrine pouvant irradier dans le bras et/ou la mâchoire, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration			✓
<b>Syndrome sérotoninergique</b> : agitation, impatience motrice, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			✓
<b>Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques</b> : paranoïa, délires – <b>Hallucinations</b> : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas – <b>Manie</b> : sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition, grattage de la peau		✓	
<b>Comportement suicidaire</b> : Pensées ou gestes visant à se faire du mal ou à se tuer			✓
<b>Convulsions (crises convulsives)</b> : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			✓
<b>Symptômes évoquant le syndrome de Raynaud</b> : décoloration des mains et des pieds, douleur, sensation de froid et/ou engourdissements		✓	
<b>Épistaxis ou contusion</b> : saignements de nez ou ecchymoses (bleus) de cause inconnue	✓		
<b>Accident vasculaire cérébral</b> : faiblesse, troubles de l'élocution, problèmes de la vue, étourdissements			✓
<b>Maladie grave de la peau (syndrome de Stevens-</b>			✓

### Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse</b> ) : enflure de la peau ou éruption cutanée grave se manifestant par l'apparition d'ampoules importantes sur la peau et les muqueuses			

si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un contenant étanche et résistant à la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-AMPHETAMINE XR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web

---

de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada, M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision : 7 novembre 2023