

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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



**Teva-Lisdexamfetamine**

Capsules de dimésylate de lisdexamfétamine

Capsules : 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, destinées à la voie orale

Stimulant du système nerveux central

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :  
Le 3 juin 2024  
Date de révision :  
Le 3 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285940

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Prolongation de l'intervalle QTc</a>	03/2024
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<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.....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	8
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>13</b>
7.1 Cas particuliers .....	20
7.1.1 Grossesse.....	20
7.1.2 Allaitement .....	21
7.1.3 Enfants.....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>21</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	22
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	30
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants	
31	
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	32
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	33

9.4	Interactions médicament-médicament .....	33
9.5	Interactions médicament-aliments .....	36
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	36
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	36
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
10.1	Mode d'action .....	36
10.2	Pharmacodynamie .....	37
10.3	Pharmacocinétique .....	37
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>41</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>42</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>42</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>43</b>
14.1	Essais cliniques, par indication.....	43
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	61
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>61</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>61</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>64</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>65</b>

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

### 1 INDICATIONS

Les capsules Teva-Lisdexamfetamine (dimésylate de lisdexamfétamine) sont indiquées pour le traitement :

- du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH);
- de l'accès hyperphagique (AH) modéré à grave chez l'adulte.

Les épisodes récurrents d'accès hyperphagique sont caractérisés par :

- la consommation d'une quantité anormalement grande de nourriture en peu de temps et un sentiment de perte de contrôle quant à l'alimentation durant l'épisode;
- une détresse marquée par rapport à ce comportement;
- un sentiment de dégoût ou de culpabilité, ou la tendance à manger seul en raison de la honte ressentie.

#### Limite de l'utilisation dans le traitement de l'AH

Le médecin prescripteur doit tenir compte du fait que des effets cardiovasculaires (CV) graves ont été signalés lors de l'emploi de médicaments de la classe des sympathomimétiques. Les essais cliniques portant sur l'AH n'étaient pas conçus pour évaluer l'innocuité CV du médicament. Bien qu'il existe une abondance de données d'innocuité sur l'emploi du dimésylate de lisdexamfétamine chez les patients atteints de TDAH, elles sont peu pertinentes en ce qui concerne le risque CV chez les patients atteints d'AH. Étant donné le risque CV élevé associé à l'obésité, les patients aux prises avec un AH pourraient être exposés à un risque accru d'effets CV (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

L'innocuité et l'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement de l'obésité n'ont pas été établies. Teva-Lisdexamfetamine n'est pas indiqué ni recommandé pour la perte de poids. L'emploi d'autres sympathomimétiques pour la perte de poids a été associé à des effets indésirables cardiovasculaires graves.

#### TDAH

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV-TR®) 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 (ou des symptômes équivalents dans le cas des adultes) : 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.

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

Teva-Lisdexamfetamine est indiqué 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 et du degré de dysfonctionnement.

### **Emploi prolongé**

Les médecins qui choisissent d'utiliser Teva-Lisdexamfetamine durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine a été évaluée séparément sur une période pouvant atteindre 4 semaines chez l'enfant et l'adolescent, et 10 semaines chez l'adulte. Dans le cadre d'un autre essai contrôlé auquel ont participé à la fois des enfants et des adolescents, l'efficacité de dimésylate de lisdexamfétamine a été évaluée pendant une période allant jusqu'à 7 semaines.

## **1.1 Enfants**

### **TDAH**

Enfants (6 à 17 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité du dimésylate de lisdexamfétamine ont été établies dans cette population, aussi Santé Canada a-t-elle autorisé une indication d'emploi chez ces patients.

Enfants (< 6 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants de moins de 6 ans. Les amphétamines ne doivent pas être administrées à des enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH.

## **AH**

L'innocuité et l'efficacité n'ayant pas été établies chez les patients de moins de 18 ans, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population.

### **1.2 Personnes âgées**

Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez la personne âgée (> 65 ans), et son utilisation n'est donc pas indiquée dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les sujets âgés de plus de 55 ans ont été exclus des essais cliniques sur le TDAH et l'AH.

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

Teva-Lisdexamfetamine est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à tout autre ingrédient, médicinal ou non, présent dans cette préparation ou encore aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Teva-Lisdexamfetamine est contre-indiqué chez les patients qui présentent l'un des problèmes de santé suivants :

- Hypertension modérée à grave
- Artériosclérose à un stade avancé
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hyperthyroïdie
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Allergie aux amphétamines ou aux autres ingrédients présents dans Teva-Lisdexamfetamine ou son contenant
- Glaucome
- États d'agitation
- Antécédents d'abus de médicaments ou de drogues
- Pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (peut provoquer des crises hypertensives) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les amphétamines peuvent entraîner un abus, un usage inapproprié, une dépendance ou un détournement à des fins non thérapeutiques que les médecins doivent prendre en compte lorsqu'ils prescrivent ce médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [Dépendance/Tolérance, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie spéciale, Données non cliniques sur la consommation abusive](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### Appareil cardiovasculaire

Teva-Lisdexamfetamine ne doit pas être prescrit aux patients qui présentent une maladie cardiovasculaire symptomatique, y compris une maladie coronarienne, ni aux patients atteints d'hypertension modérée à grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées avant le début du traitement chez tous les patients traités par Teva-Lisdexamfetamine, puis surveillées régulièrement par la suite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Teva-Lisdexamfetamine ne doit pas, en général, être utilisé chez les patients 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 ou de l'AH (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

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 ce risque n'ait pas été prouvé, le médecin prescripteur doit en tenir compte.

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH ou de l'AH 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 délai à une évaluation cardiaque chez les patients traités par un sympathomimétique pour un TDAH ou un AH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.

La santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par Teva-Lisdexamfetamine doit être évaluée périodiquement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

### **Tics**

On recommande de procéder à une évaluation clinique minutieuse des tics moteurs et vocaux associés au syndrome de Gilles de La Tourette avant d'amorcer un traitement par Teva-Lisdexamfetamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Tics](#)).

### **Induction d'un épisode maniaque chez les patients souffrant de trouble bipolaire**

L'amorce du traitement par Teva-Lisdexamfetamine doit être précédée d'une évaluation des facteurs de risque de déclenchement d'un épisode maniaque (p. ex. symptômes dépressifs concomitants ou passés ou antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction mentale et psychique, Dépistage du trouble bipolaire chez les patients](#)).

## **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose de Teva-Lisdexamfetamine doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse thérapeutiques du patient. Le traitement par Teva-Lisdexamfetamine doit être administré à la dose efficace la plus faible.

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose maximale ne doit pas dépasser 50 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

### **Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants (≥ 6 ans), les adolescents (de 13 à 17 ans) et les adultes (de 18 à 65 ans).**

**Teva-Lisdexamfetamine n'est pas approuvé chez les enfants de moins de 6 ans.**

La dose initiale habituelle est de 30 mg, administrée 1 fois par jour, le matin, chez les patients qui entreprennent un traitement contre le TDAH pour la première fois ou qui passent à Teva-Lisdexamfetamine après avoir été traité par un autre stimulant. Lorsque, selon le jugement du clinicien, une dose plus faible est appropriée, un patient peut commencer le traitement à la dose de 20 mg, 1 fois par jour, le matin.



Si, de l'avis du médecin, une hausse de la dose est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 10 mg ou de 20 mg à intervalles d'environ une semaine.

La dose maximale de Teva-Lisdexamfetamine ne doit pas dépasser 60 mg/jour. Au cours des essais cliniques, des doses jusqu'à 70 mg/jour se sont révélées efficaces, mais aucun bienfait additionnel n'a été démontré à des doses supérieures à 30 mg/jour, et les effets indésirables et les abandons du traitement étaient plus fréquents à des doses élevées. Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas fait l'objet d'études à des doses supérieures à 70 mg/jour.

En l'absence d'amélioration après un ajustement approprié de la dose sur une période de 1 mois, le traitement devrait être interrompu.

L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas été étudiée chez les adultes de plus de 55 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Emploi prolongé**

Le TDAH peut nécessiter un traitement médicamenteux de longue durée. L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine pour maintenir la maîtrise des symptômes chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints de TDAH a été étudiée dans le cadre d'un essai de 6 semaines d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement d'au moins 26 semaines par le dimésylate de lisdexamfétamine. L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine pour maintenir la maîtrise des symptômes chez les adultes (âgés de 18 à 55 ans) atteints de TDAH a été étudiée durant un essai de 6 semaines d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement documenté d'au moins 6 mois par le dimésylate de lisdexamfétamine. Les sujets affectés au dimésylate de lisdexamfétamine pendant la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire ont continué de prendre la même dose que celle qu'ils utilisaient durant la phase en mode ouvert afin de confirmer la réponse qu'ils avaient obtenue (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement du TDAH a été évaluée séparément sur une période pouvant atteindre 4 semaines chez l'enfant et l'adolescent, et 10 semaines chez l'adulte. Dans le cadre d'un autre essai contrôlé auquel ont participé à la fois des enfants et des adolescents, l'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine a été évaluée pendant une période allant jusqu'à 7 semaines.

Les médecins qui choisissent de prescrire Teva-Lisdexamfetamine dans le traitement du TDAH durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient. 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.

### **Accès hyperphagique (AH) modéré ou grave chez les adultes (de 18 à 65 ans)**

La dose initiale recommandée est de 30 mg/jour; celle-ci doit être augmentée par paliers de 20 mg à intervalles d'environ une semaine jusqu'à l'atteinte de la dose cible recommandée de 50 à 70 mg/jour. La dose maximale est de 70 mg/jour.

Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas été étudié chez les enfants (de moins de 18 ans) atteints d'AH; son emploi n'est donc pas recommandé chez ces patients. Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas non plus été étudié chez les adultes de plus de 55 ans.

Afin de réduire au minimum l'exposition au risque CV, Teva-Lisdexamfetamine doit être prescrit pour la plus courte durée indiquée sur le plan clinique. Il faut réévaluer périodiquement les risques et les bienfaits associés au médicament chez chaque patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

#### 4.4 Administration

Teva-Lisdexamfetamine doit être administré le matin. La prise d'une dose en après-midi devrait être évitée en raison des risques d'insomnie.

Teva-Lisdexamfetamine peut être pris avec ou sans aliments.

On peut soit prendre les capsules Teva-Lisdexamfetamine entières, soit en mélanger la totalité du contenu dans du yaourt ou dans un verre d'eau ou de jus d'orange. Si le contenu de la capsule renferme des agrégats de poudre, ceux-ci peuvent être écrasés avec une cuiller une fois dans le yaourt ou le liquide. Le contenu doit ensuite être mélangé jusqu'à dispersion complète. Une fois le contenu de la capsule introduit dans le yaourt ou le liquide, le mélange doit être avalé **immédiatement**; le patient ne doit pas le conserver en réserve. Après dispersion, l'ingrédient actif se dissout complètement. Toutefois, après avoir pris le mélange, il se peut que le patient remarque la présence d'un film dans le verre ou le contenant. Ce film ne contient les ingrédients inactifs. Le patient ne doit pas prendre moins d'une capsule par jour et une capsule unique ne doit pas être divisée.

Les capsules Teva-Lisdexamfetamine peuvent être remplacées par des comprimés à croquer de dimésylate de lisdexamfétamine, unité pour unité, teneur pour teneur (par exemple, une capsule de 30 mg équivaut à un comprimé à croquer de 30 mg) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Indiquer au patient qu'en cas d'oubli d'une dose un matin, il lui faudra attendre le lendemain matin pour prendre sa dose à l'heure habituelle. Lui préciser qu'il ne faut pas prendre de dose double.

En raison de l'action prolongée du médicament et du risque d'insomnie, le patient doit éviter de prendre sa dose en après-midi.

## 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 signes et symptômes fréquents d'un surdosage aigu d'amphétamines sont les suivants : agitation, tremblements, hyperréflexie, respiration rapide, confusion, agressivité, 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 :** La prise en charge de l'intoxication aiguë par des amphétamines est en grande partie symptomatique et comprend notamment un lavage gastrique et l'administration de charbon activé, d'un cathartique et de sédatifs. 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 durée d'action prolongée de Teva-Lisdexamfetamine doit être prise en considération lors du traitement des patients ayant pris une surdose.

La lisdexamfetamine et la dextroamphétamine ne sont pas dialysables.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Orale	Capsules / 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et enveloppe des capsules contenant : bleu brillant (40 mg), carmin d'indigo (50 mg, 60 mg et 70 mg), dioxyde de titane, eau, encre noire (hydroxyde de potassium, laque, oxyde de fer noir et propylèneglycol), gélatine, oxyde de fer jaune (20 mg, 30 mg, 40 mg et 70 mg) et oxyde de fer rouge (10 mg, 30 mg et 70 mg).
-------	--	---

Les capsules Teva-Lisdexamfetamine sont conçues pour l'administration orale unique quotidienne.

Les capsules Teva-Lisdexamfetamine renferment 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg ou 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine. Le tableau ci-dessous indique l'équivalence en dextroamphétamine libre.

Dimésylate de lisdexamfétamine	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg
Équivalence en dextroamphétamine libre	3,0 mg	5,9 mg	8,9 mg	11,9 mg	14,8 mg	17,8 mg	20,8 mg

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 10 mg :** Capsules à corps et à coiffe roses portant les marques « 10 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 20 mg :** Capsules à corps et à coiffe jaunes portant les marques « 20 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 30 mg :** Capsules à corps blanc et à coiffe orange portant les marques « 30 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 40 mg :** Capsules à corps blanc et à coiffe verte portant les marques « 40 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 50 mg :** Capsules à corps blanc et à coiffe bleue portant les marques « 50 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 60 mg** : Capsules à corps et à coiffe bleu pâle portant les marques « 60 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

**Capsules Teva-Lisdexamfetamine de 70 mg** : Capsules à corps bleu et à coiffe orange portant les marques « 70 mg » et « TEV » imprimées à l'encre noire sur le corps et la coiffe respectivement. Offert en flacons de 100 capsules.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Voir la section [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. Teva-Lisdexamfetamine doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour une discussion sur les données obtenues chez l'animal.

### **Appareil cardiovasculaire**

Des effets cardiovasculaires graves ont été signalés lors de l'emploi d'agents sympathomimétiques, y compris le dimésylate de lisdexamfétamine, chez les patients atteints de TDAH (voir ci-dessous). Étant donné le risque CV accru associé à l'obésité, les patients atteints d'AH pourraient être exposés à un risque plus élevé d'effets CV. Le prescripteur doit tenir compte de ce risque potentiel dans sa prise en charge de l'AH (voir [1 INDICATIONS, Limite de l'utilisation dans le traitement de l'AH](#)).

Les essais cliniques sur l'AH ont fourni des données limitées sur l'innocuité CV, car les patients exposés à un risque élevé (p. ex. patients atteints de diabète, d'hypertension modérée à grave et d'une maladie cardiovasculaire; patients âgés de plus de 55 ans) en ont été exclus, et le nombre de patients et la durée du traitement étaient restreints.

Comme le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas été développé selon les normes réglementaires visant les médicaments pour la perte de poids – et il n'est d'ailleurs pas indiqué pour la perte de poids –, la réalisation d'une évaluation de son innocuité cardiaque après l'homologation (p. ex. une étude portant spécifiquement sur les résultats CV) n'est pas prévue.

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

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

## **Hypertension et autres troubles cardiovasculaires**

On sait que les stimulants du SNC, tels que Teva-Lisdexamfetamine, provoquent une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Des hausses moyennes modestes (d'environ 2 à 4 mmHg et 3 à 6 bpm, respectivement) ont été observées au cours des essais cliniques, et ces augmentations peuvent être plus marquées chez certaines personnes. Même si les variations moyennes de la fréquence cardiaque et de la TA 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.

Les patients atteints d'hypertension modérée à grave, de maladie CV symptomatique ou d'athérosclérose à un stade avancé ne doivent pas être traités par Teva-Lisdexamfetamine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La TA et la fréquence cardiaque doivent être mesurées avant d'amorcer le traitement et surveillées à des intervalles appropriés chez les patients traités par Teva-Lisdexamfetamine, en particulier chez ceux qui sont hypertendus. La prudence s'impose lorsqu'on traite des patients dont les troubles médicaux sous-jacents pourraient être aggravés par une augmentation de la TA 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'arythmie ventriculaire.

**Prolongation de l'intervalle QTc** : Le dimésylate de lisdexamfétamine, a-t-on montré, prolonge l'intervalle QTc chez certains patients (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). On doit donc l'employer avec prudence chez les patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc ainsi que chez les patients qui reçoivent des médicaments ayant une incidence sur le QT ou qui sont atteints d'une affection cardiovasculaire préexistante ou d'un déséquilibre électrolytique pertinents. Le dimésylate de lisdexamfétamine est contre-indiqué chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire symptomatique ainsi que chez les patients modérément ou gravement hypertendus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### ***Accès hyperphagique***

Afin de réduire au minimum l'exposition au risque CV chez les patients atteints d'AH, Teva-Lisdexamfetamine doit être prescrit pour la plus courte durée indiquée sur le plan clinique. Il faut réévaluer périodiquement les risques et les bienfaits associés au médicament chez chaque patient.

## **Mort subite et antécédents d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves**

### ***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 sympathomimétiques 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](#)).

### **Évaluation de l'état cardiovasculaire des patients traités par des sympathomimétiques**

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 ceci n'ait pas été prouvé, le prescripteur doit en tenir compte.

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH ou de l'AH 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. Le médecin qui envisage d'instaurer un traitement par un sympathomimétique chez un patient doit soigneusement vérifier les antécédents de ce dernier (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmies ventriculaires) et effectuer un examen physique afin de dépister toute affection cardiaque. Si des résultats laissent présumer l'existence d'une affection cardiaque, le médecin doit procéder à une évaluation cardiovasculaire plus approfondie (p. ex. réalisation d'un électrocardiogramme et d'un échocardiogramme). On doit procéder sans délai à une évaluation cardiaque chez les patients traités par un sympathomimétique pour un TDAH ou un AH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexplicquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Dépendance/Tolérance**

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#), [Études sur l'emploi abusif et la pharmacodépendance](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Données non cliniques sur la consommation abusive](#)). 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. On doit prescrire ou remettre au patient la plus petite dose possible à la fois et garder à l'esprit la possibilité qu'une tolérance ou une dépendance psychologique puissent se développer, en particulier en cas d'utilisation excessive. Par conséquent, il faut choisir le candidat au traitement par Teva-Lisdexamfetamine avec soin, en particulier s'il s'agit d'un patient qui a des antécédents de consommation

excessive d'alcool ou de médicaments, ou des antécédents de pharmacodépendance.

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.

Pour plus de précision sur les études relatives au risque d'emploi abusif, voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Études sur l'emploi abusif et la pharmacodépendance](#).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Compte tenu des effets possibles de Teva-Lisdexamfetamine sur la capacité de faire fonctionner des machines ou un véhicule, les patients devraient attendre de connaître les effets de Teva-Lisdexamfetamine sur leurs aptitudes avant de se livrer à ces activités.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Patients atteints de TDAH : arrêt de la croissance**

Les stimulants du SNC ont été associés avec une perte de poids et un ralentissement du taux de croissance chez les enfants (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). La croissance (le poids et la taille) des enfants traités par des stimulants du SNC, y compris Teva-Lisdexamfetamine, doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il pourrait être nécessaire de cesser le traitement chez les patients dont la taille ou le poids n'augmentent pas comme prévu.

#### *Enfants et adolescents atteints de TDAH ayant participé aux essais cliniques sur le dimésylate de lisdexamfétamine*

Au cours d'un essai clinique contrôlé de 4 semaines sur le dimésylate de lisdexamfétamine mené chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH, la perte moyenne de poids entre le début et la fin de l'étude était de -0,9, de -1,9 et de -2,5 lb, respectivement, chez les patients affectés au groupe lisdexamfétamine à raison de 30 mg, de 50 mg et de 70 mg, tandis qu'une prise de poids de 1,0 lb a été observée chez les patients sous placebo. L'administration de doses plus élevées a été associée à une perte de poids plus importante après 4 semaines de traitement. Un suivi étroit du poids réalisé chez les enfants âgés de 6 à 12 ans traités par la lisdexamfétamine pendant une période de 12 mois porte à croire que les patients constamment médicamentés (c'est-à-dire qui reçoivent le traitement tous les jours de l'année) présentent un ralentissement de la vitesse de croissance mesurée par le poids corporel. Ce ralentissement a été démontré par une variation moyenne du rang centile, normalisée en fonction de l'âge et du sexe, de l'ordre de -13,4 en 1 an par rapport au début de l'étude (les rangs centiles moyens au début de l'étude et après 12 mois s'établissaient à 60,9 et à 47,2, respectivement).

Au cours d'un essai clinique contrôlé de 4 semaines sur le dimésylate de lisdexamfétamine



mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, la variation moyenne de poids à la fin de l'étude, par rapport au début de l'étude, était de -2,7, de -4,3 et de -4,8 lb, respectivement, chez les patients assignés à recevoir le dimésylate de lisdexamfétamine à raison de 30, de 50 et de 70 mg, tandis qu'une prise de poids de 2,0 lb a été observée chez les patients sous placebo. Un suivi étroit du poids réalisé chez les adolescents de 13 à 17 ans traités par la lisdexamfétamine pendant une période de 12 mois porte à croire que les adolescents constamment médicamentés (c'est-à-dire qui reçoivent le traitement tous les jours de l'année) présentent un ralentissement de la vitesse de croissance mesurée par le poids corporel. Ce ralentissement a été démontré par une variation moyenne du rang centile, normalisée en fonction de l'âge et du sexe, de l'ordre de -6,5 en 1 an par rapport au début de l'étude. Les rangs centiles moyens au début de l'étude (n = 265) et après 12 mois (n = 156) s'établissaient à 66,0 et à 61,5, respectivement).

#### *Emploi des stimulants chez les adolescents et les enfants atteints de TDAH*

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'un rebond de croissance pendant cette période du développement. Dans un essai contrôlé sur une amphétamine (rapport d'énantiomères des formes d- et l- de 3:1) mené chez des adolescents, 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 d'amphétamine (rapport d'énantiomères des formes d- et l- de 3:1). L'administration de doses plus élevées a été associée à une perte de poids plus importante pendant les 4 premières semaines de traitement. En raison du manque de données publiées pertinentes, il est impossible de déterminer si l'emploi prolongé d'amphétamines peut être lié à un ralentissement de la croissance chez l'enfant.

## **Système nerveux**

### **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.

### **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 patients touchés et leurs familles.

### **Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec les amphétamines, y compris le dimésylate de

lisdexamfétamine, lors d'un traitement concomitant par d'autres agents sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> de la sérotonine (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> font partie des autres agents sérotoninergiques couramment utilisés (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). D'après les critères d'Hunter, la présence d'un des symptômes suivants durant la prise d'au moins un agent sérotoninergique rend probable le diagnostic de toxicité sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation et diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexivité;
- hypertonie et température corporelle  $\geq 38$  °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou inductible.

Si l'emploi concomitant de Teva-Lisdexamfetamine et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient doit être assurée, en particulier au début du traitement et lors de toute augmentation de la dose. Si l'on soupçonne la présence d'une intoxication sérotoninergique, il faut envisager d'interrompre l'administration de l'agent sérotoninergique (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **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**

#### **Psychose préexistante**

L'administration de stimulants peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients atteints de trouble psychotique préexistants.

#### **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 atteints de TDAH 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 l'expérience post-commercialisation de 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 ou de comportements suicidaires. Par conséquent, il est recommandé que les aides-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 durant le traitement pour un TDAH doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate par leur médecin. 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 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 50 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas](#)

[particuliers](#)).

La lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas dialysables.

## **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

Voir [7.1.1 Grossesse](#)

### **Fertilité**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

### **Risque tératogène**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. On a signalé un cas de malformations osseuses graves, de fistule trachéo-oesophagienne et d'imperforation de l'anus (syndrome VATER) chez un bébé dont la mère avait pris du sulfate de dextroamphétamine et de la lovastatine pendant le premier trimestre de la grossesse. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

### **Systeme vasculaire**

#### **Vasculopathie périphérique, incluant le phénomène de Raynaud**

Les stimulants, comme le dimésylate de lisdexamfétamine, sont associés à la survenue d'une vasculopathie périphérique, incluant le phénomène de Raynaud. Les signes et les symptômes d'une telle atteinte sont généralement légers et intermittents, mais on observe, quoique très rarement, des séquelles comme l'ulcération des extrémités et/ou la dégradation des tissus mous. Les rapports de pharmacovigilance font état d'effets secondaires à la vasculopathie périphérique (dont le phénomène de Raynaud) survenus aux doses thérapeutiques, dans tous les groupes d'âge et à tous les stades du traitement. Habituellement, ces effets s'atténuent après une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement. Chez les patients qui reçoivent des stimulants, il faut demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme témoignant d'un problème de circulation dans les extrémités. Dans certains cas, il peut être souhaitable d'approfondir l'évaluation clinique (p. ex. en orientant le patient vers un rhumatologue).

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine sur le travail et l'accouchement chez l'être humain sont inconnus.

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.

Teva-Lisdexamfetamine ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#).

### **7.1.2 Allaitement**

Les amphétamines sont excrétées dans le lait maternel. Les effets à long terme de l'exposition aux amphétamines sur le développement neurologique du nourrisson demeurent inconnus. Étant donné le risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou de l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

### **7.1.3 Enfants**

#### **TDAH**

Enfants (de 6 à 17 ans) : Teva-Lisdexamfetamine est indiqué chez les enfants de 6 ans ou plus.

Enfants ( $\leq 6$  ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants de moins de 6 ans. Les effets à long terme des amphétamines n'ont pas été clairement établis chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie chez les jeunes animaux](#)).

#### **AH**

Enfants (de 0 à 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez la personne âgée ( $> 65$  ans), et son utilisation n'est donc pas indiquée dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Les sujets de plus de 55 ans ont été exclus des essais cliniques sur le TDAH et l'AH.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

## 8.1 Aperçu des effets indésirables

### **Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)**

Les effets indésirables observés lors du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine reflètent en majeure partie ceux couramment associés à l'utilisation des amphétamines. Lors des essais cliniques sur le TDAH, environ le tiers des enfants, des adolescents et des adultes traités par le dimésylate de lisdexamfétamine ont signalé une diminution de l'appétit et une insomnie. La sécheresse buccale, les céphalées et la douleur abdominale haute figurent au nombre des autres effets indésirables très fréquents du médicament. Les effets indésirables des stimulants surviennent généralement au début du traitement et tendent à diminuer avec le temps.

On a observé une élévation modeste de la fréquence cardiaque lors de l'emploi du dimésylate de lisdexamfétamine. Celle-ci était de faible magnitude et constitue un effet connu associé à l'utilisation des amphétamines. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant aux tensions artérielles systolique et diastolique.

### **Accès hyperphagique (AH)**

Les effets indésirables observés le plus fréquemment lors de l'exposition au dimésylate de lisdexamfétamine pour le traitement de l'AH dans les cinq études (> 5 %) étaient : sécheresse buccale, insomnie, céphalées, diminution de l'appétit, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, tachycardie, constipation, irritabilité, anxiété, nervosité, fatigue et diarrhée. Les effets indésirables survenus fréquemment pendant le traitement étaient généralement comparables à ceux qui constituent le tableau d'innocuité connu du dimésylate de lisdexamfétamine.

## 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.

### **Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)**

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé sa mise en marché, le dimésylate de lisdexamfétamine a fait l'objet d'essais cliniques sur le TDAH chez une population totale de 992 participants (345 enfants âgés de 6 à 12 ans, 233 adolescents âgés de 13 à 17 ans, 358 patients adultes et 56 sujets adultes en bonne santé). Parmi ceux-ci, les 345 enfants (âgés de 6 à 12 ans) ont été évalués lors de 2 essais cliniques contrôlés (1 avec groupes parallèles et 1 avec permutation), d'un essai de prolongation en mode ouvert et d'une étude pharmacologique portant sur une dose unique, 233 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) ont pris part à une étude

clinique contrôlée et 358 patients adultes ont participé à une étude clinique contrôlée et une étude de prolongation en mode ouvert.

Les renseignements sur l'innocuité du médicament dans le traitement du TDAH sont fondés sur les données des essais cliniques contrôlés de 4 semaines avec groupes parallèles menés auprès d'enfants, d'adolescents et d'adultes atteints de TDAH. 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).

Les effets indésirables survenus pendant l'exposition au médicament ont été principalement obtenus par questionnement direct et ont été rapportés par les médecins investigateurs à l'aide des termes de leur choix. Par conséquent, il n'est pas possible de fournir une estimation représentative de la proportion de sujets ayant présenté des effets indésirables sans d'abord regrouper les types similaires d'effets indésirables dans des catégories condensées et normalisées. Dans les tableaux et les listes qui suivent, les effets indésirables rapportés ont été classés suivant la terminologie MedDRA.

Les fréquences d'effets indésirables indiquées correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné au moins une fois au cours du traitement.

Les effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques contrôlés sur le TDAH chez au moins 1 % des patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo sont présentés dans les [tableaux 1 \(Adultes\)](#), [3 \(Enfants de 6 à 12 ans\)](#) et [4 \(Adolescents de 13 à 17 ans\)](#).

#### *Études de prolongation de longue durée dans le TDAH*

Trois études de prolongation de longue durée ont été réalisées en mode ouvert pendant 12 mois auprès de 274 enfants (âgés de 6 à 12 ans; 147 ont terminé l'étude), 269 adolescents (âgés de 13 à 17 ans; 156 ont terminé l'étude) et 349 adultes (âgés de 18 à 55 ans; 191 ont terminé l'étude), respectivement. De façon générale, le dimésylate de lisdexamfétamine a été sûr et bien toléré dans chacune de ces études, et son profil d'innocuité s'est révélé semblable à celui observé avec les traitements par des stimulants.

#### **TDAH chez les adultes**

Quatre cent vingt (420) adultes atteints de TDAH ont pris part à une étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et augmentation obligatoire de la dose ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dimésylate de lisdexamfétamine. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ( $\geq 5,0\%$ ) lors du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine reflètent ceux qui sont couramment associés à l'utilisation des amphétamines. Ils comprenaient la diminution de l'appétit, la sécheresse buccale, les céphalées, l'insomnie, les nausées, la diarrhée, l'anxiété, l'anorexie et une insomnie d'endormissement, et leur intensité ne semblait pas proportionnelle

à la dose. La plupart ont eu tendance à se produire au début du traitement et leur fréquence a généralement diminué avec le temps malgré l'augmentation obligatoire de la dose.

**Tableau 1 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des adultes atteints de TDAH recevant du dimésylate de lisdexamfétamine au cours d'un essai clinique de 4 semaines**

Appareil ou système	Terme privilégié	Dimésylate de lisdexamfétamine (n = 358) (%)	Placebo (n = 62) (%)
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations	2	0
	Tachycardie	1	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Sécheresse buccale	26	3
	Nausées	7	0
	Diarrhée	7	0
	Douleur abdominale haute	3	2
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	Nervosité	4	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>	Perte de poids	3	0
	Augmentation de la tension artérielle	2	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit	27	2
	Anorexie	5	0
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées	21	13
	Tremblements	2	0
<b>Troubles psychiatriques</b>	Insomnie	19	5
	Anxiété	6	0
	Insomnie d'endormissement	5	3
	Insomnie de maintien	4	0
	Agitation	3	0
	Impatience motrice	3	0
	Baisse de la libido	1	0
	Logorrhée	1	0
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>	Dysfonction érectile	1	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Dyspnée	2	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Hyperhidrose	3	0
	Éruption cutanée	1	0

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine que chez les patients sous placebo. Effets indésirables dont la fréquence a été plus élevée ou égale chez les patients sous placebo : étourdissements, fatigue et irritabilité.

*Effets indésirables associés à l'abandon du traitement dans les essais cliniques sur le TDAH*



Au cours de l'essai clinique contrôlé mené chez des adultes, 6 % (21/358) des patients ont cessé de prendre le dimésylate de lisdexamfétamine pour cause d'effets indésirables comparativement à 2 % (1/62) des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, ayant causé un arrêt du traitement et considérés comme étant liés au médicament (c'est-à-dire ayant mené à un abandon thérapeutique chez au moins 1 % des patients du groupe de traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine et survenant à une fréquence au moins 2 fois plus élevée que celle du groupe placebo), ont été l'insomnie (8/358; 2 %), la tachycardie (3/358; 1 %), l'irritabilité (2/358; 1 %), l'hypertension (4/358; 1 %), les céphalées (2/358; 1 %), l'anxiété (2/358; 1 %) et la dyspnée (3/358; 1 %).

#### *Perte de poids chez les adultes atteints de TDAH*

Lors de l'essai de 4 semaines mené chez les adultes, l'effet proportionnel à la dose de dimésylate de lisdexamfétamine sur le poids corporel s'est révélé semblable à celui ayant été observé au cours des études menées chez les enfants.

### **Accès hyperphagique (AH)**

Au cours du programme de développement clinique du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement de l'AH, 1252 patients atteints d'AH âgés de 18 à 55 ans ont participé à cinq essais cliniques, dont un essai de prolongation en mode ouvert. Parmi ces patients, 288 ont reçu le médicament pendant au moins 1 an, et 608 patients l'ont reçu pendant au moins 6 mois. Les patients qui présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires autres que l'obésité et le tabagisme ont été exclus des études.

Les effets indésirables ont été évalués 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).

Les effets indésirables survenus pendant l'exposition au médicament ont été principalement obtenus par questionnement direct et ont été consignés au dossier par les médecins investigateurs à l'aide des termes de leur choix. Par conséquent, il n'est pas possible de fournir une estimation représentative de la proportion de sujets ayant présenté des effets indésirables sans d'abord regrouper les types similaires d'effets indésirables dans des catégories condensées et normalisées. Dans les tableaux et les listes qui suivent, les effets indésirables rapportés ont été classés suivant la terminologie MedDRA.

Les fréquences d'effets indésirables indiquées correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné au moins une fois au cours du traitement.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement ayant été signalés chez au moins 2 % des patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine et plus souvent que sous placebo au cours de deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo, à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles et optimisation de la dose, menées chez des adultes de 18 à 55 ans atteints d'AH modéré à grave sont présentés dans le [tableau 2](#).

**Tableau 2 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 2 % des adultes atteints d’AH recevant le dimésylate de lisdexamfétamine, et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo, au cours d’essais cliniques de 12 semaines**

Appareil ou système	Terme privilégié	Dimésylate de lisdexamfétamine (n = 373) (%)	Placebo (n = 372) (%)
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations	3	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Sécheresse buccale	36	7
	Nausées	9	6
	Constipation	6	1
	Diarrhée	4	2
	Douleur abdominale haute	2	0
	Dyspepsie	2	1
	Vomissements	2	1
<b>Troubles généraux et anomalies au point d’administration</b>	Irritabilité	7	5
	Nervosité	6	1
	Fatigue	6	5
	Excès d’énergie	2	0
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies urinaires	2	0
	Gastroentérite	2	1
<b>Épreuves de laboratoire</b>	Augmentation de la fréquence cardiaque <sup>a</sup>	7	1
	Perte de poids	4	0
	Augmentation de la tension artérielle	3	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l’appétit <sup>b</sup>	8	2
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées	16	9
	Paresthésie, hypoesthésie	3	1
	Dysgueusie <sup>c</sup>	2	1
<b>Troubles psychiatriques</b>	Insomnie <sup>d</sup>	20	7
	Anxiété	5	1
	Cauchemars	2	0
	Impatience motrice	2	0
<b>Troubles de l’appareil reproducteur et des seins</b>	Dysfonction érectile <sup>e</sup>	2	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Hyperhidrose	4	0
	Prurit	2	1

a) Comprend les termes privilégiés « augmentation de la fréquence cardiaque » et « tachycardie ».

b) Comprend les termes privilégiés « anorexie » et « diminution de l’appétit ».

c) Comprend les termes privilégiés « dysgueusie », « agueusie », « hypogueusie » et « hypergueusie ».

d) Comprend les termes privilégiés « insomnie », « insomnie d’endormissement » et « insomnie de maintien ».

e) Le dénominateur inclut seulement les sujets de sexe masculin (dimésylate de lisdexamfétamine n = 49, placebo n = 56).

*Effets indésirables associés à l'abandon du traitement durant les essais cliniques sur l'AH*  
 Le taux d'abandon dû à des effets indésirables était de 9 % chez 1252 patients souffrant d'AH. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné l'abandon du traitement étaient : hausse de la tension artérielle/hypertension (0,8 %), insomnie (0,7 %), anxiété (0,6 %), tachycardie (0,6 %) et irritabilité (0,5 %).

## 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

### TDAH chez des enfants de 6 à 12 ans

L'essai clinique mené chez les enfants était une étude multicentrique de phase III à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles menée auprès de 290 participants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH. Les effets indésirables du médicament les plus fréquents ( $\geq 5,0$  %) dans tous les groupes de traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine combinés étaient les suivants : diminution de l'appétit, insomnie, douleur abdominale haute, céphalées, irritabilité, diminution du poids, vomissements, nausées et étourdissements. Toutes ces réactions indésirables constituent des effets indésirables courants des produits renfermant des amphétamines. Une proportion de 54,1 % d'entre eux sont survenus au cours de la première semaine de traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine; tous les patients recevant un traitement actif prenaient à ce moment le dimésylate de lisdexamfétamine à raison de 30 mg.

**Tableau 3 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH recevant le dimésylate de lisdexamfétamine au cours d'un essai clinique de 4 semaines**

Appareil ou système	Terme privilégié	Dimésylate de lisdexamfétamine (n = 218) (%)	Placebo (n = 72) (%)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale haute	12	6
	Vomissements	9	4
	Nausées	6	3
	Sécheresse buccale	5	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Pyrexie	2	1
Épreuves de laboratoire	Perte de poids	9	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	39	4
	Anorexie	2	0
Troubles du système nerveux	Céphalées	12	10
	Étourdissements	5	0
	Somnolence	2	1
	Hyperactivité psychomotrice	1	0
Troubles psychiatriques	Insomnie	19	3

Appareil ou système	Terme privilégié	Dimésylate de lisdexamfétamine (n = 218) (%)	Placebo (n = 72) (%)
	Irritabilité	10	0
	Insomnie d'endormissement	4	0
	Labilité émotionnelle	3	0
	Tic	2	0
	Agressivité	1	0
	Agitation	1	0
	Symptômes obsessionnels compulsifs	1	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	Éruption cutanée	3	0

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine que chez les patients sous placebo. Effets indésirables dont la fréquence a été plus élevée ou égale chez les patients sous placebo : fatigue.

#### *Effets indésirables associés à l'abandon du traitement dans les essais cliniques sur le TDAH*

Neuf pour cent (20/218) des enfants âgés de 6 à 12 ans ont cessé de prendre le dimésylate de lisdexamfétamine à cause d'effets indésirables comparativement à 1 % (1/72) des patients sous placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'arrêt du traitement et considérés comme liés au médicament (c'est-à-dire ayant mené à l'arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine et dont la fréquence était au moins le double de celle observée avec le placebo) étaient les critères de voltage électrocardiographique positifs indiquant une hypertrophie ventriculaire, un tic, les vomissements, l'hyperactivité psychomotrice, une diminution de l'appétit, l'insomnie et une éruption cutanée (2/218 patients chacun; 1 %).

#### *Perte de poids et arrêt de la croissance chez les enfants atteints de TDAH*

Lors des essais menés chez les enfants (de 6 à 12 ans), le dimésylate de lisdexamfétamine a eu un effet proportionnel à la dose sur le poids corporel des participants en 4 semaines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

#### **TDAH chez des adolescents de 13 à 17 ans**

Trois cent quatorze (314) adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH ont participé à une étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo et menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et augmentation obligatoire de la dose ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dimésylate de lisdexamfétamine. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ( $\geq 5,0$  %) lors du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine reflètent ceux qui sont couramment associés à l'utilisation des amphétamines. Ils comprenaient la diminution de l'appétit, les céphalées, l'insomnie, la perte de poids et l'irritabilité et leur intensité ne semblait pas proportionnelle à la dose. La plupart ont eu tendance à se produire au

début du traitement et leur fréquence a généralement diminué avec le temps malgré l'augmentation obligatoire de la dose.

**Tableau 4 – Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1 % des adolescents atteints de TDAH (âgés de 13 à 17 ans) recevant du dimésylate de lisdexamfétamine au cours d'un essai clinique de 4 semaines**

Appareil ou système	Terme privilégié	Dimésylate de lisdexamfétamine (n = 233) (%)	Placebo (n = 77) (%)
<b>Troubles cardiaques</b>	Palpitations	2	1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Sécheresse buccale	4	1
	Nausées	4	3
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	Fatigue	4	3
<b>Épreuves de laboratoire</b>	Perte de poids	9	0
	Augmentation de la tension artérielle	1	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Diminution de l'appétit	34	3
	Anorexie	2	0
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalées	15	13
	Tremblements	2	0
<b>Troubles psychiatriques</b>	Insomnie	11	4
	Irritabilité	7	4
	Insomnie d'endormissement	3	0
	Labilité émotionnelle	1	0
<b>Troubles respiratoire, thoracique et médiastinaux</b>	Dyspnée	1	0

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine que chez les patients sous placebo. Effets indésirables dont la fréquence a été plus élevée ou égale chez les patients sous placebo : diarrhée, étourdissements et vomissements.

#### *Effets indésirables associés à l'abandon du traitement dans les essais cliniques sur le TDAH*

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlé mené chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans), 4 % (10/233) des patients du groupe dimésylate de lisdexamfétamine ont abandonné leur traitement en raison d'effets indésirables comparativement à 1 % (1/77) des sujets du groupe placebo. Considérés comme étant liés au médicament, l'irritabilité (3/233; 1 %), la diminution de l'appétit et l'insomnie (2/233 chacun; 1 %) ont été les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à un arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients du groupe sous dimésylate de lisdexamfétamine.

#### *Perte de poids et arrêt de la croissance chez les enfants atteints de TDAH*

Lors des essais menés chez les enfants (de 13 à 17 ans), le dimésylate de lisdexamfétamine a eu un effet proportionnel à la dose sur le poids corporel des participants en 4 semaines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

#### TDAH chez des patients adultes

Effets indésirables peu courants du médicament (signalés chez  $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$  des adultes atteints de TDAH traités par le dimésylate de lisdexamfétamine) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

**Troubles oculaires** : vision brouillée

**Troubles gastro-intestinaux** : vomissements

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : pyrexie

**Troubles psychiatriques** : dépression, dermatillomanie, dysphorie, euphorie, labilité émotionnelle, tic

**Troubles du système nerveux** : hyperactivité psychomotrice, somnolence

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : urticaire

#### AH chez des patients adultes

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques : Les effets indésirables énumérés ci-dessous proviennent d'une évaluation des données d'études de phases II et III réalisées avant la commercialisation du médicament s'appuyant sur une base de données groupées, recueillies lors de 4 études contrôlées par placebo (dont certaines comprenaient une période en mode ouvert). Au cours de ces études, des doses multiples de dimésylate de lisdexamfétamine ont été administrées à 988 patients. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà dans le [tableau 2](#), ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative et ceux qu'on ne peut raisonnablement lier à l'emploi du médicament. Dans certains cas, divers termes ont été regroupés, question de cohérence. Les effets indésirables sont également répertoriés par système, appareil ou organe et présentés par ordre décroissant de fréquence : fréquents (survenus chez moins de 10 patients sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquents (survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000) et rares (survenus chez moins de 1 patient sur 1000, mais chez au moins 1 patient sur 10 000).

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : *peu fréquents* : vertiges, acouphènes

**Troubles oculaires** : *peu fréquents* : vision brouillée

**Troubles gastro-intestinaux** : *fréquents* : malaise abdominal, douleur abdominale; *peu fréquents* : vomissements post-tussifs

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : *peu fréquents* : douleur thoracique, pyrexie

**Épreuves de laboratoire** : *peu fréquents* : augmentation de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle systolique

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif** : *peu fréquent* : myalgie

**Troubles du système nerveux** : *fréquents* : tremblements; *peu fréquents* : hyperactivité psychomotrice, altération de la mémoire, syncope, étourdissements posturaux, tremblements au repos

**Troubles psychiatriques** : *fréquents* : bruxisme, nervosité; *peu fréquents* : humeur dépressive, logorrhée, agitation, labilité émotionnelle, dépression, tachyphrénie, humeur euphorique, baisse de la libido, dermatillomanie, symptômes dépressifs, dysphorie, hypomanie, absence de libido, dépression majeure

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : *peu fréquents* : dyspnée, dyspnée d'effort

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : *peu fréquents* : éruption cutanée, alopecie, éruption cutanée prurigineuse

**Troubles vasculaires** : *peu fréquents* : hypertension, hypertension diastolique, phénomène de Raynaud

Plusieurs effets indésirables peuvent avoir été signalés par un seul patient. Il importe de souligner que même si les effets indésirables rapportés sont survenus pendant le traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine, ce dernier n'était pas nécessairement en cause.

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants**

#### **TDAH chez des enfants de 6 à 12 ans**

Effets indésirables peu courants du médicament (signalés chez  $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$  des enfants atteints de TDAH traités par le dimésylate de lisdexamfétamine) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

**Troubles cardiaques** : palpitations, tachycardie

**Troubles oculaires** : mydriase, vue brouillée

**Troubles gastro-intestinaux** : diarrhée

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : nervosité

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité

**Épreuves de laboratoire** : augmentation de la tension artérielle

**Troubles psychiatriques** : dépression, dysphorie, logorrhée

**Troubles respiratoire, thoracique et médiastinaux** : dyspnée

#### **TDAH chez des enfants de 12 à 17 ans**

Effets indésirables peu courants du médicament (signalés chez  $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$  des adolescents atteints de TDAH traités par le dimésylate de lisdexamfétamine) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

**Troubles cardiaques** : tachycardie

**Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale haute

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : nervosité, pyrexie

**Troubles psychiatriques** : agressivité, anxiété, dermatillomanie, impatience motrice

**Troubles du système nerveux** : hyperactivité psychomotrice, somnolence

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : éruption cutanée, urticaire

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : dysfonction érectile

## 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Tableau 5 – Effets indésirables observés après la commercialisation

<b>Système, appareil ou organe</b>	<b>Terme privilégié</b>
<b>Troubles cardiaques</b>	Cardiomyopathie Palpitations
<b>Troubles oculaires</b>	Diplopie Mydriase Vision brouillée
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Constipation Ischémie intestinale
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	Douleur à la poitrine Fatigue
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Hépatite à éosinophiles
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Réaction anaphylactique
<b>Examens</b>	Prolongation de l'intervalle QTc
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>	Rhabdomyolyse
<b>Troubles du système nerveux</b>	Dysgueusie Dyskinésie Impatience motrice Crise épileptique Somnolence Tremblements
<b>Troubles psychiatriques</b>	Agressivité Agitation Anxiété Bruxisme Dépression Dermatillomanie Dysphorie Euphorie Hallucinations Logorrhée Manie Épisodes psychotiques



Système, appareil ou organe	Terme privilégié
	Comportement suicidaire Tic
Troubles de la peau et du tissu conjonctif	Œdème de Quincke Hyperhidrose Syndrome de Stevens-Johnson Urticaire
Troubles vasculaires	Phénomène de Raynaud 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](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

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

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La lisdexamfétamine n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP). L'administration d'oméprazole, de guanfacine à libération prolongée ou de venlafaxine à libération prolongée en concomitance avec du dimésylate de lisdexamfétamine n'a eu que peu ou pas d'effet sur la pharmacocinétique de la dextroamphétamine, métabolite actif de la lisdexamfétamine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). En raison du risque de syndrome sérotoninergique, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise Teva-Lisdexamfetamine en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques, p. ex. les triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opioïdes, le lithium, le millepertuis et les IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont*

*l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

### **Inhibiteurs de la pompe à protons**

Ces agents agissent sur la pompe à protons en inhibant la production d'acide et en réduisant par conséquent l'acidité gastrique. Un inhibiteur de la pompe à protons (l'oméprazole) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du dimésylate de lisdexamfétamine.

### **Étude *in vivo* sur les substrats du cytochrome P450 (CYP)**

Une étude *in vivo* sur le dimésylate de lisdexamfétamine (70 mg) menée chez des adultes sains n'a révélé aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique des substrats du médicament métabolisés par les isoenzymes CYP1A2 (200 mg de caféine), CYP2D6 (30 mg de dextrométhorphan), CYP2C19 (40 mg d'oméprazole) et CYP3A (0,025 mg/kg de midazolam).

### **Agents dont les concentrations sanguines peuvent être modifiées par le dimésylate de lisdexamfétamine**

*Guanfacine à libération prolongée* : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration de guanfacine à libération prolongée (4 mg) à des volontaires sains adultes en association avec le dimésylate de lisdexamfétamine (50 mg) a entraîné une hausse de 19 % des concentrations plasmatiques maximales de guanfacine et une augmentation de 7 % de l'exposition (aire sous la courbe; ASC). Ces changements de faible ampleur ne sont probablement pas cliniquement significatifs. Au cours de cette étude, aucun effet sur l'exposition à la dextroamphétamine n'a été observé suivant l'administration concomitante de guanfacine à libération prolongée et de dimésylate de lisdexamfétamine. On n'a pas mené d'études sur les interactions médicamenteuses avec des doses plus élevées de dimésylate de lisdexamfétamine.

*Venlafaxine à libération prolongée* : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration d'une dose de 225 mg de venlafaxine (un substrat de la CYP2D6) à libération prolongée en association avec une dose de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine s'est traduite par une baisse de 9 % de la  $C_{max}$  et de 17 % de l'aire sous la courbe (ASC) du principal métabolite actif de la venlafaxine, l'*o*-desméthylvenlafaxine, et par une hausse de 10 % de la  $C_{max}$  et de 13 % de l'ASC de la venlafaxine. Les changements de faible ampleur constatés n'ont probablement aucune portée clinique significative. Au cours de cette étude, aucun effet sur l'exposition à la dextroamphétamine n'a été observé suivant l'administration concomitante de venlafaxine à libération prolongée et de dimésylate de lisdexamfétamine. Le dimésylate de lisdexamfétamine (dextroamphétamine) pourrait être un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La lisdexamfétamine n'exerce aucun effet sur l'ASC et la  $C_{max}$  de la venlafaxine et de l'*o*-desméthylvenlafaxine.

### **Agents et états pathologiques qui altèrent le pH urinaire et modifient l'excrétion urinaire et la demi-vie des amphétamines**

L'acide ascorbique et d'autres agents et états-pathologiques qui acidifient l'urine augmentent l'excrétion urinaire et diminuent la demi-vie des amphétamines. Le bicarbonate de sodium et

d'autres agents et états pathologiques qui alcalinisent l'urine diminuent l'excrétion urinaire et prolongent la demi-vie des amphétamines.

### **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**

Teva-Lisdexamfetamine est contre-indiqué pendant un traitement par IMAO, ou dans les 14 jours suivant un tel traitement. L'administration concomitante d'IMAO et d'amphétamines peut augmenter la libération de la noradrénaline et des autres monoamines. Cela peut causer des céphalées intenses et d'autres signes de crises hypertensives. Divers effets toxiques neurologiques et une hyperthermie maligne peuvent survenir, dont l'issue est parfois mortelle (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Agents sérotoninergiques**

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme le dimésylate de lisdexamfétamine, 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). Ce syndrome a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec le dimésylate de lisdexamfétamine (voir [5 SURDOSAGE](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)). Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a cependant été signalé lorsque le dimésylate de lisdexamfétamine a été administré avec des ISRS et des IRSN durant les essais cliniques.

Comme ce syndrome peut entraîner des troubles potentiellement mortels (caractérisés par plusieurs symptômes évocateurs, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, altérations de l'état mental telles que confusion, irritabilité, 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 amorcé. Teva-Lisdexamfetamine 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

### **Agents dont les effets peuvent être diminués par les amphétamines**

- *Adrénolytiques* : Comme leur activité pharmacologique le laisse présager, les adrénolytiques sont inhibés par les amphétamines.
- *Antihypertenseurs* : Les amphétamines peuvent contrecarrer les effets hypotenseurs des antihypertenseurs.

### **Agents dont les effets peuvent être potentialisés par les amphétamines**

- *Noradrénaline* : Les amphétamines renforcent les effets adrénérgiques de la noradrénaline.

- *Modafinil* : L'utilisation du modafinil avec des amphétamines peut augmenter la tension artérielle et la fréquence cardiaque et pourrait entraîner des effets additifs; leur utilisation concomitante est déconseillée.

### **Agents pouvant diminuer les effets des amphétamines**

- *Chlorpromazine* : La chlorpromazine bloque les récepteurs de la dopamine et de la noradrénaline, ce qui inhibe les effets stimulants centraux des amphétamines.
- *Halopéridol* : L'halopéridol bloque les récepteurs de la dopamine, inhibant ainsi les effets stimulants centraux des amphétamines.
- *Pimozide* : Comme le pimozide peut inhiber l'effet des amphétamines, l'utilisation concomitante des deux médicaments est déconseillée.

## **9.5 Interactions médicament-aliments**

### Capsules

La nourriture (repas ou yaourt riches en matières grasses) ou le jus d'orange ne modifient pas l'ASC et la  $C_{max}$  de la dextroamphétamine observées après l'administration d'une dose orale unique de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine sous forme de capsules chez l'adulte en bonne santé. Par contre, la nourriture prolonge d'environ 1 heure le  $t_{max}$ , qui passe de 3,8 heures en conditions de jeûne à 4,7 heures après la prise d'un repas riche en lipides ou à 4,8 heures après la consommation de jus d'orange. L'ASC de la dextroamphétamine faisant suite à l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine après un jeûne de 8 heures est la même lorsque le produit est sous forme de solution que lorsqu'il est administré sous forme de capsules intactes.

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

Teva-Lisdexamfetamine doit être utilisé avec prudence en combinaison avec le millepertuis (voir [9.4 Interactions médicamenteuses, Agents sérotoninergiques](#)).

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

Les amphétamines peuvent causer une élévation significative des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes, en particulier en soirée, et peuvent donc modifier la détermination des concentrations de stéroïdes dans l'urine.

# **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

## **10.1 Mode d'action**

Le dimésylate de lisdexamfétamine est un promédicament de la dextroamphétamine. Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques dotées d'une activité stimulante sur le système nerveux central (SNC); ce sont pas des catécholamines. Les amphétamines bloquent le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine dans le neurone présynaptique et augmentent la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. La molécule mère, la

lisdexamfétamine, ne se lie pas aux sites responsables du recaptage de la noradréline et de la dopamine *in vitro*. Leur mode d'action thérapeutique en présence du TDAH est inconnu.

## 10.2 Pharmacodynamie

Des essais de liaison ont montré que le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas d'affinité pour les transporteurs DAT et NET humains recombinants. Des tests ont également été effectués avec 62 récepteurs et sites enzymatiques spécifiques par l'intermédiaire desquels pourraient survenir des effets secondaires. Aucune liaison significative n'a été observée entre ces sites et le dimésylate de lisdexamfétamine.

Lors des études de pharmacodynamie, les effets du dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale étaient généralement comparables à ceux de la dextroamphétamine. Ces études ont montré que, comparativement aux résultats observés avec une dose équivalente de sulfate d'amphétamine, l'ampleur totale de l'effet pharmacologique du dimésylate de lisdexamfétamine (augmentation de l'activité locomotrice) augmente au fil du temps, tandis que le début d'action prend du retard. Ce retard, dans le début d'action, cadre avec le fait que la libération de la dextroamphétamine résulte de l'hydrolyse progressive du dimésylate de lisdexamfétamine. Par comparaison avec celui obtenu par l'administration d'une dose équivalente de sulfate de dextroamphétamine, l'administration parentérale (intraveineuse ou intranasale) de dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné un effet pharmacologique minime.

## 10.3 Pharmacocinétique

Des études portant sur la pharmacocinétique de la dextroamphétamine (après l'administration par voie orale de dimésylate de lisdexamfétamine) ont été menées chez des adultes en bonne santé (capsules et comprimés à croquer) et des enfants (de 6 à 12 ans) (capsules) de TDAH. L'intervalle posologique à l'intérieur duquel la pharmacocinétique de la dextroamphétamine est linéaire après l'administration d'une dose orale de dimésylate de lisdexamfétamine s'étend de 30 mg à 70 mg chez les enfants de 6 à 12 ans, et de 50 mg à la dose suprathérapeutique de 150 mg chez les adultes. Aucune accumulation de dextroamphétamine, selon l'aire sous la courbe (ASC), n'a été observée à l'état d'équilibre chez des adultes en bonne santé. Aucune accumulation de dimésylate de lisdexamfétamine n'a été signalée après une administration quotidienne du médicament pendant 7 jours consécutifs.

### Absorption

Le dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

### Capsules

Le  $t_{\max}$  de la *d*-amphétamine observé après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg, 50 mg ou 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine chez 18 enfants (de 6 à 12 ans) atteints de TDAH à jeun depuis la veille (8 heures) s'est élevé à environ 3,5 heures. Le  $t_{\max}$  du dimésylate de lisdexamfétamine s'est quant à lui établi à environ 1 heure.

La nourriture (repas ou yaourt riches en matières grasses) ou le jus d'orange ne modifient pas l'ASC et la  $C_{max}$  de la dextroamphétamine observées après l'administration d'une dose orale unique de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine sous forme de capsules chez l'adulte en bonne santé. Par contre, la nourriture prolonge d'environ 1 heure le  $t_{max}$ , qui passe de 3,8 heures en conditions de jeûne à 4,7 heures après la prise d'un repas riche en lipides ou à 4,8 heures après la consommation de jus d'orange. L'ASC de la dextroamphétamine faisant suite à l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine après un jeûne de 8 heures est la même lorsque le produit est sous forme de solution que lorsqu'il est administré sous forme de capsules intactes.

### **Métabolisme**

Le dimésylate de lisdexamfétamine est hydrolysé dans le sang en dextroamphétamine, qui est responsable de l'activité du médicament, et en L-lysine. La lisdexamfétamine n'est pas métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450).

On indique que l'amphétamine est oxydée en position 4 du cycle benzénique pour former de la 4-hydroxyamphétamine 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-hydroxyamphétamine 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 le métabolisme de l'amphétamine n'aient pas été clairement définies, on sait que la CYP2D6 participe à la formation de la 4-hydroxyamphétamine. Comme la CYP2D6 est génétiquement polymorphe, des variations du métabolisme de l'amphétamine au sein de la population sont possibles.

### **Élimination**

Après l'administration orale d'une dose de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine radiomarké à 6 sujets sains, environ 96 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et seulement 0,3 %, dans les fèces, sur une période de 120 heures. De la radioactivité récupérée dans l'urine, 42 % était sous forme d'amphétamine, 25 %, d'acide hippurique et 2 %, de lisdexamfétamine intacte. Les concentrations plasmatiques de lisdexamfétamine non transformée sont faibles et transitoires et ne peuvent généralement plus être quantifiées dans les 8 heures suivant l'administration. Normalement, dans les études sur le dimésylate de lisdexamfétamine menées chez des volontaires, la demi-vie d'élimination plasmatique de la lisdexamfétamine était en moyenne de moins de 1 heure.

### **Études pharmacocinétiques *in vitro* et menées chez l'animal**

Une comparaison réalisée entre l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine et celle du sulfate de dextroamphétamine a révélé que la biodisponibilité (ASC) de la

dextroamphétamine issue du promédicament était approximativement équivalente à celle du sulfate de dextroamphétamine lorsque des doses correspondantes s'approchant des doses thérapeutiques chez l'humain étaient administrées. Cependant, à des doses situées bien au-delà de l'intervalle thérapeutique, l'ASC et la  $C_{max}$  de la dextroamphétamine issue du dimésylate de lisdexamfétamine étaient considérablement plus faibles que celles du sulfate de dextroamphétamine.

L'absorption du dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale s'est accrue de façon non linéaire avec l'augmentation de la dose. Après administration orale, la clairance du dimésylate de lisdexamfétamine était plus élevée que celle de la dextroamphétamine. Lorsqu'il est administré par voie parentérale, le dimésylate de lisdexamfétamine entraîne une libération retardée et graduelle de la dextroamphétamine et l'atteinte de concentrations maximales considérablement moindres que la dextroamphétamine à libération immédiate.

Le dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale n'a pas été décelé dans le tissu cérébral chez le rat. Les principaux métabolites du dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale étaient l'amphétamine glucuronidée et l'amphétamine. Ces deux fractions constituent plus de 90 % de l'ensemble des métabolites présents dans le plasma après l'administration orale du médicament.

Après administration intraveineuse, une faible quantité de dimésylate de lisdexamfétamine hydroxylé a été observée dans le plasma. Comme c'était le cas lors de l'administration orale, les principaux métabolites du dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie intraveineuse étaient l'amphétamine glucuronidée et l'amphétamine.

Des expériences *in vitro* ont permis de démontrer que l'incubation du dimésylate de lisdexamfétamine dans une suspension d'isoenzymes hépatiques microsomiques humaines n'entraînait pas d'inhibition significative d'une batterie d'isoenzymes du CYP450, dont la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6 et la CYP3A4, ni d'induction des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5 dans les cultures d'hépatocytes humains frais. Le dimésylate de lisdexamfétamine était stable en présence de microsomes humains et d'hépatocytes frais du rat et de l'être humain. Aucun métabolite du dimésylate de lisdexamfétamine n'a été observé.

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, CYP2D6 et CYP3A4 par un ou plusieurs métabolites. Bien que la signification clinique de cette interaction soit probablement minime, il faut en tenir compte lorsque des médicaments métabolisés par ces voies sont administrés.

Comme le dimésylate de lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro*, ni des inhibiteurs du transport dépendant de la P-gp *in vitro* dans des monocouches, il est peu probable qu'ils jouent un rôle dans les interactions cliniques avec les médicaments transportés par la P-gp.

L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination du médicament, la dose administrée chez des mâles et des femelles étant éliminée dans une proportion de 77 % et de 87 % respectivement dans l'urine. L'excrétion dans les fèces comptait pour seulement 10,9 % et 3,9 % chez les mâles et les femelles, respectivement. L'élimination de la radioactivité dans l'urine et les fèces s'est principalement déroulée au cours des 48 heures suivant l'administration de la dose.

L'excrétion du dimésylate de lisdexamfétamine radiomarké a été évaluée chez des rats à qui on a introduit une canule dans le canal cholédoque et des rats au canal cholédoque intact. Après son administration par voie orale ou intraveineuse, le dimésylate de lisdexamfétamine était rapidement éliminé. L'excrétion biliaire cumulative au cours des 48 heures suivant l'administration comptait pour environ 14 % et 12 % de la dose administrée chez les rats et les rates, respectivement. La plus grande partie de la radioactivité excrétée dans la bile s'est déroulée dans les 8 heures suivant l'administration de la dose. L'ASC terminale ( $ASC_t$ ) du promédicament était comparable chez les rats portant une canule et chez les rats dont le canal cholédoque était intact, et il n'y avait aucune différence en fonction du sexe. À la lumière de ces résultats, on peut affirmer que l'excrétion biliaire ne joue pas un rôle important dans l'élimination du dimésylate de lisdexamfétamine.

### **Populations et cas particuliers**

**Enfants** : La pharmacocinétique de la dextroamphétamine est comparable chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans) et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH ainsi que chez les volontaires sains d'âge adulte. Toute différence observée dans la cinétique après l'administration orale est attribuable à des différences relatives au rapport mg/kg des doses administrées.

**Personnes âgées** : Lors d'une étude menée chez 47 sujets âgés de 55 ans et plus, la clairance de l'amphétamine a été d'environ 0,7 L/h/kg chez les sujets âgés de 55 à 74 ans et de 0,55 L/h/kg chez ceux de 75 ans et plus, soit légèrement inférieure à celle observée chez les adultes plus jeunes (environ 1 L/h/kg chez les 18 à 45 ans). Cette plus faible clairance du médicament ne semble toutefois pas liée à la fonction rénale, tel que mesuré par la clairance de la créatinine.

**Sexe** : L'exposition générale à la dextroamphétamine est comparable chez les hommes et les femmes ayant reçu la même dose (mg/kg). L'ASC et la  $C_{max}$  normalisées en fonction du poids et de la dose, observées le 7<sup>e</sup> jour d'un traitement de 7 jours de lisdexamfétamine à raison de 70 mg/jour chez des femmes et des hommes adultes, accusaient chez les premières une diminution de respectivement 22 % et 12 % par rapport aux valeurs observées chez les seconds. Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  normalisées en fonction du poids et de la dose étaient identiques chez les filles et les garçons ayant reçu des doses uniques de 30 mg à 70 mg.

**Origine ethnique** : Aucune étude rigoureuse n'a été menée pour évaluer l'effet de la race sur la pharmacocinétique.



**Insuffisance hépatique** : Aucune étude n'a été menée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

**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 dextroamphétamine a été réduite 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>) (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les capsules Teva-Lisdexamfetamine entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

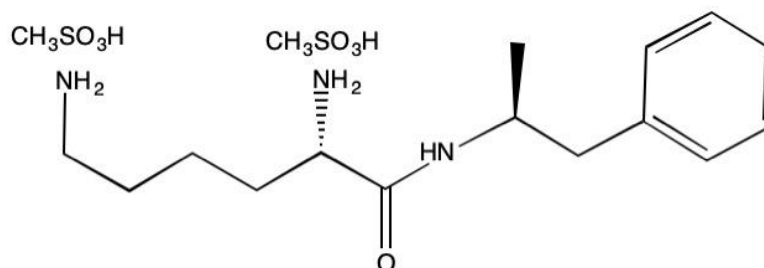
Dénomination commune : Dimésylate de lisdexamfétamine

Dénomination systématique : Diméthanesulfonate de (2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-méthyl-2-phényléthyl]hexanamide

Formule moléculaire :  $C_{17}H_{33}N_3O_7S_2$

Masse moléculaire : 455,59 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le dimésylate de lisdexamfétamine est une poudre blanche à blanc cassé très soluble dans l'eau.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)

Tableau 6 – Résumé des données démographiques chez les patients qui ont participé à des essais cliniques portant sur le TDAH

N° de l'essai	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen	Sexe
NRP104.3 01	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles menée auprès d'enfants âgés de 6 à 12 ans satisfaisant 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 recevant un traitement par une dose fixe; ces patients ont reçu des doses finales de 30 mg, de 50 mg ou de 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine ou un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 4 semaines.	n = 285	9,0 ans (6 à 12)	Masculin : 69,1 %  Féminin : 30,9 %
NRP104.2 01	Étude contrôlée par placebo et un agent actif, portant sur des doses multiples, menée à double insu, avec répartition aléatoire en 3 phases et avec triple permutation dans une classe-laboratoire composée d'enfants âgés de 6 à 12 ans satisfaisant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV (de type mixte ou de type	Après un titrage graduel de la dose de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée réalisée en mode ouvert sur 3 semaines, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement séquentiel au moyen de la même dose de sels mixtes	n = 50	9,1 ans (6 à 12)	Masculin : 62 %  Féminin : 38 %

N° de l'essai	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen	Sexe
	hyperactivité-impulsivité)	d'amphétamine en gélules à libération prolongée (10, 20 ou 30 mg), de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg) ou d'un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 1 semaine chacun.			
SPD489-305	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV.	Dans le cadre de cette étude d'une durée de 4 semaines, les patients ont été répartis au hasard dans une proportion de 1:1:1:1 afin de recevoir chaque matin une dose quotidienne de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg/jour) ou un placebo d'abord pendant une période d'augmentation obligatoire et graduelle de la dose menée à double insu (3 semaines), puis pendant une période d'entretien (1 semaine). Tous les sujets du groupe de traitement actif	n = 310	14,6 ans (13 à 17)	Masculin : 70,3 %  Féminin : 29,7 %

N° de l'essai	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen	Sexe
		ont reçu du dimésylate de lisdexamfétamine à une dose de 30 mg pendant la première semaine. La dose des sujets ayant été affectés aux groupes à 50 et à 70 mg a été augmentée par paliers de 20 mg par semaine jusqu'à ce qu'ils aient atteint la bonne dose.			
NRP104.303	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et augmentation obligatoire de la dose chez des adultes âgés de 18 à 55 ans qui répondaient aux critères du TDAH (type mixte ou type hyperactivité-impulsivité) définis dans le DSM-IV	Au cours de cette étude prévoyant une augmentation obligatoire de la dose, les sujets ont été répartis au hasard dans une proportion de 2:2:2:1 dans les 3 groupes de traitement actif (dimésylate de lisdexamfétamine) et dans le groupe placebo, respectivement, pour recevoir chaque matin une dose quotidienne pendant 4 semaines. Tous les patients des groupes dimésylate de lisdexamfétamine ont amorcé le traitement à une dose de	n = 420	35,1 ans (18 à 55)	Masculin : 54,3 %  Féminin : 45,7 %

N° de l'essai	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen	Sexe
		30 mg/jour. La dose des sujets du groupe à 70 mg a été augmentée de façon graduelle pendant 2 semaines et celle du groupe à 50 mg, pendant 1 semaine. Les patients du groupe à 30 mg ont commencé à recevoir cette dose dès la première semaine de traitement et ont continué de la recevoir durant toute l'étude.			

## Résultats d'étude (TDAH)

### Enfants atteints de TDAH

Tableau 7 – Résultats de l'essai NRP104.301 sur le traitement du TDAH (enfants âgés de 6 à 12 ans)

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans la population en intention de traiter	<p>Amélioration significative du comportement à la fin de l'étude dans tous les groupes de traitement actif.</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>30 mg : -21,8 (1,60)</p> <p>50 mg : -23,4 (1,56)</p> <p>70 mg : -26,7 (1,54)</p> <p>Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) :</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés)</p>	<p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>-6,2 (1,56)</p>

	(IC à 95 % <sup>†</sup> ) -15,58 (-20,78; -10,38) $p < 0,0001$ -17,21 (-22,33; -12,08) $p < 0,0001$ -20,49 (-25,63; -15,36) $p < 0,0001$	
--	---	--

\* Effet du traitement :  $p > 0,0001$  (analyse de covariance à 2 facteurs)

† Test de Dunnett

e.-t. : erreur-type; IC : intervalle de confiance

Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, une atténuation significative des symptômes du TDAH, fondée sur les scores à l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) attribués par l'investigateur, a été observée après 1 semaine et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 4 semaines dans tous les groupes traités par le dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au groupe placebo ([Tableau 7](#)). Les parents d'enfants du groupe dimésylate de lisdexamfétamine (d'après l'échelle CPRS [*Conners' Parent Rating Scale*]) ont signalé une amélioration importante du comportement pendant la journée à environ 10 h, 14 h et 18 h comparativement au groupe placebo.

**Tableau 8 – Résultats de l'essai NRP104.201 sur le traitement du TDAH (enfants âgés de 6 à 12 ans)**

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Score moyen à l'échelle d'amélioration du comportement SKAMP ( <i>SKAMP-department</i> ) au cours de la journée d'évaluation du traitement, calculé à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de la variance dans la population en intention de traiter	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.) 0,8 (0,1)	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.) Sels mixtes d'amphétamine en gélules à libération prolongée (10 mg, 20 mg et 30 mg regroupés) : 0,8 (0,1)  Placebo : 1,7 (0,1)
	Différence entre les variations moyennes (moindres carrés) (IC à 95 %) de dimésylate de lisdexamfétamine par rapport au placebo : -0,9 (-1,1, -0,7)*	Différence entre les variations moyennes (moindres carrés) (IC à 95 %) des sels mixtes d'amphétamine en gélules à libération prolongée et du placebo : -0,9 (-1,1, -0,7)*
	Différence entre les variations moyennes (moindres carrés) (IC à 95 %) de dimésylate de lisdexamfétamine par rapport aux gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée : -0,1 (-0,3, 0,1)	

\*  $p < 0,0001$  (analyse de la variance à 2 facteurs; effets du traitement et de la période)

e.-t. : erreur-type, IC : intervalle de confiance

Une amélioration significative du comportement, fondée sur les scores moyens à l'échelle d'amélioration du comportement SKAMP (*Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Department Scale*) attribués par l'investigateur, a été observée au cours des 8 séances d'une journée de traitement de 12 heures (évaluations réalisées 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 et 12 heures après l'administration de la dose) chez les patients (âgés de 6 à 12 ans) qui ont reçu du dimésylate de lisdexamfétamine comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 8](#)).

Les résultats des paramètres d'efficacité secondaires (*SKAMP-Attention*, CGI-I [*Clinical Global Impression-Improvement Scale*; amélioration à l'échelle des impressions cliniques globales], nombre de problèmes mathématiques tentés [PERMP-A] et nombre de problèmes mathématiques correctement résolus [PERMP-C]) corroborent ceux du paramètre d'efficacité principal. D'après les scores obtenus à l'échelle CGI-I, le dimésylate de lisdexamfétamine et les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée ont entraîné une amélioration significative par rapport au placebo. De plus, la variation moyenne (moindres carrés) des scores moyens à l'échelle PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*) obtenus au cours de la journée de traitement avec toutes les doses des deux traitements actifs était très significative comparativement au placebo, les deux médicaments ayant été associés à des augmentations importantes du nombre de problèmes mathématiques tentés et de problèmes mathématiques correctement résolus.

#### *Étude en classe-laboratoire*

Une deuxième étude, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et permutation, réalisée dans une classe-laboratoire, a été menée à double insu chez des enfants âgés de 6 à 12 ans (n = 129) qui répondaient aux critères du TDAH (type mixte ou type hyperactivité-impulsivité) définis dans le DSM-IV. Par suite d'un ajustement de la dose de 4 semaines en mode ouvert au moyen de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 et 70 mg), les patients ont été répartis au hasard pour continuer de prendre du dimésylate de lisdexamfétamine ou recevoir un placebo 1 fois par jour le matin durant 1 semaine pour chaque traitement. On a observé une différence significative au chapitre du comportement, en fonction de la moyenne des scores attribués par l'investigateur sur l'échelle d'amélioration du comportement SKAMP (*SKAMP-Department*) 1,5 heure après l'administration de la dose (paramètre d'évaluation principal) et aux 7 points d'évaluation durant une journée de traitement de 13 heures (évaluations menées à 1,5, 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 12,0 et 13,0 heures après l'administration de la dose), entre les patients qui ont reçu du dimésylate de lisdexamfétamine par comparaison avec ceux qui ont reçu le placebo.

#### **Adolescents atteints de TDAH**

**Tableau 9 – Résultats de l'essai SPD489-305 sur le traitement du TDAH (adolescents âgés de 13 à 17 ans)**

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à	À la fin de l'étude, une	



l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral	atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée dans tous les groupes dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au placebo.  Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  30 mg : -18,3 (1,25) 50 mg : -21,1 (1,28) 70 mg : -20,7 (1,25) Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) :  Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 % <sup>†</sup> ) -5,5 (-9,7, -1,3) $p = 0,0056$ -8,3 (-12,5, -4,1) $p < 0,0001$ -7,9 (-12,1, -3,8) $p < 0,0001$	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  -12,8 (1,25)
---	--	---

\* Effet du traitement :  $p < 0,0001$  (analyse de covariance à 2 facteurs)

† Test de Dunnett

e.-t. : erreur-type; IC : intervalle de confiance

Chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, une atténuation significative des symptômes du TDAH, fondée sur les scores à l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) attribués par l'investigateur, a été observée à la fin de l'étude dans tous les groupes dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au placebo ([Tableau 9](#)). L'amélioration du score total à l'échelle ADHD-RS-IV, démontrée par l'analyse du critère d'évaluation principal, a été étayée par les résultats de l'analyse des scores aux sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention menée à la fin de l'étude. L'efficacité du traitement a été établie à la fin de l'étude et à toutes les évaluations dans les 3 groupes dimésylate de lisdexamfétamine, ce qui correspond aux résultats obtenus pour le critère d'évaluation primaire. Le score moyen aux sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention a constamment baissé entre les visites 1 et 4. De plus, lors de chaque visite, une réduction invariablement plus importante de ces scores a été notée dans les groupes dimésylate de lisdexamfétamine que dans le groupe placebo. À la fin de l'étude et lors de chaque évaluation, une différence significative sur le plan statistique a été notée entre les groupes dimésylate de lisdexamfétamine et le groupe placebo quant à la variation moyenne de ces scores par rapport au début de l'étude, indiquant que dimésylate de lisdexamfétamine atténue les symptômes du TDAH comparativement au placebo.

Les résultats de l'analyse du critère d'efficacité secondaire ont corroboré ceux du paramètre d'efficacité principal. Les scores à l'échelle CGI-I dénotent que le dimésylate de lisdexamfétamine permet une amélioration significative comparativement au placebo.

## Enfants et adolescents atteints de TDAH

Une étude à double insu, contrôlée par placebo et un agent actif, à répartition aléatoire, groupes parallèles et optimisation de la dose a été menée chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans (317 sujets au total [ensemble d'analyse intégral], soit 229 [72,2 %] enfants de 6 à 12 ans et 88 [27,8 %] adolescents de 13 à 17 ans) répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV; les sujets ayant déjà reçu le médicament de référence et qui n'avaient pas répondu à ce traitement n'ont pas été admis à l'étude. Dans le cadre de cette étude de 8 semaines, les patients ont été répartis au hasard afin de recevoir chaque matin une dose quotidienne de dimésylate de lisdexamfétamine (30 mg, 50 mg ou 70 mg), le médicament de référence (aux fins d'analyse de sensibilité) ou un placebo (1:1:1). L'étude était divisée en 3 périodes, soit une phase de sélection et de repos thérapeutique (jusqu'à 42 jours), une phase d'évaluation à double insu d'une durée de 7 semaines (comportant une phase d'optimisation de la dose de 4 semaines suivie d'une phase de traitement d'entretien de 3 semaines) et une phase de repos thérapeutique et de suivi d'une semaine. Au cours de la période d'optimisation de la dose de 4 semaines, la dose des médicaments a été ajustée jusqu'à l'atteinte d'une dose optimale, en fonction des effets indésirables survenus en cours de traitement et du jugement clinique du médecin.

Une atténuation significative des symptômes du TDAH, fondée sur les scores à l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) attribués par l'investigateur, a été observée à la fin de l'étude dans le groupe dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au groupe placebo ([Tableau 10](#)). Les résultats des paramètres d'efficacité secondaires (CGI-I, variations des résultats au questionnaire CHIP-CE [*Child Health & Illness Profile – Child Edition*] au chapitre du rendement scolaire selon l'évaluation des parents) ont corroboré ceux du paramètre d'efficacité principal et ont différé de ceux du groupe placebo de manière statistiquement significative.

**Tableau 10 – Résultats de l'essai SPD489-325 sur le traitement du TDAH (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans)**

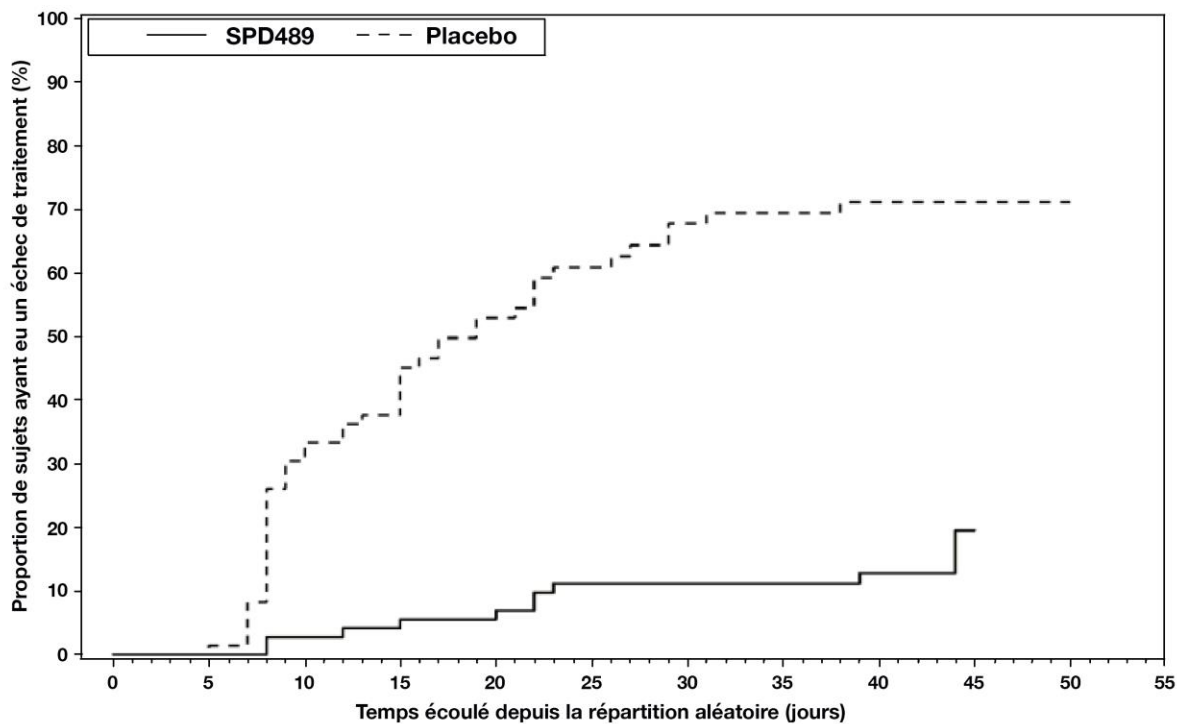
Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral	À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée comparativement au placebo.  Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  -24,3 (1,16)  Comparaison (différence)	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  -5,7 (1,13)

	corrigée en fonction du placebo) :  Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %)  -18,6 (-21,5; -15,7) $p < 0,001$	
--	---	--

\* Effet du traitement :  $p < 0,001$  (analyse de covariance à 2 facteurs)  
e.-t. : erreur-type; IC : intervalle de confiance

*Étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire (arrêt thérapeutique de 6 semaines à double insu et avec répartition aléatoire chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement d'au moins 26 semaines par le dimésylate de lisdexamfétamine)*

Une étude d'arrêt thérapeutique a été menée à double insu, contre placebo et avec répartition aléatoire, chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans répondant aux critères du DSM-IV pour le TDAH. Des 276 participants à l'étude, 236 avaient préalablement pris part à l'étude SPD489-325, alors que les 40 autres ont été admis directement à la présente étude. L'ensemble d'analyse intégral en mode ouvert regroupait 262 sujets, soit 185 (70,6 %) enfants âgés de 6 à 12 ans et 77 (29,4 %) adolescents de 13 à 17 ans. Pour s'assurer d'inclure la population appropriée dans la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire visant à évaluer le maintien à long terme de l'efficacité du médicament, les sujets ont reçu un traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine en mode ouvert pendant une période prolongée (au moins 26 semaines). On a ensuite évalué leur admissibilité à la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir obtenu une réponse au traitement définie par un score  $< 3$  à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression Scale*) et un score total  $\leq 22$  à l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*). Le score total à l'échelle ADHD-RS est une mesure des symptômes principaux du TDAH. Au total, 157 sujets chez qui la réponse thérapeutique s'était maintenue durant toute la phase de traitement en mode ouvert ont été répartis de façon aléatoire pour poursuivre le traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine à la dose initiale ( $n = 78$ ) ou recevoir un placebo ( $n = 79$ ) pendant la phase à double insu. Durant cette période, on a surveillé les sujets afin de déceler la survenue d'une rechute (échec thérapeutique). Le maintien de l'efficacité du traitement a été démontré par la proportion significativement plus faible d'échecs thérapeutiques observée chez les sujets sous dimésylate de lisdexamfétamine (15,8 %) que chez ceux sous placebo (67,5 %) à la fin de la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire ([Figure 1](#)). La fin de l'étude se définissait par la dernière semaine de traitement suivant la répartition aléatoire pour laquelle un score CGI-S et un score total ADHD-RS valides avaient été obtenus. L'échec thérapeutique était défini comme une hausse de 50 % ou plus (détérioration) du score total à l'échelle ADHD-RS et par une augmentation de 2 points ou plus du score CGI-S par rapport aux scores enregistrés au début de la phase d'arrêt thérapeutique à double insu et avec répartition aléatoire. Chez la majorité des sujets (70,3 %) ayant connu un échec thérapeutique, l'aggravation des symptômes du TDAH est survenue avant ou au moment de la visite de la 2<sup>e</sup> semaine suivant la répartition aléatoire.



**Figure 1. Estimation de la proportion de patients ayant connu un échec thérapeutique selon la méthode statistique de Kaplan-Meier (enfants et adolescents)**

## Adultes atteints de TDAH

Tableau 11 – Résultats de l'essai NRP104.303 sur le traitement du TDAH (adultes âgés de 18 à 55 ans)

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans la population en intention de traiter	<p>À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée dans tous les groupes dimésylate de lisdexamfétamine.</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>30 mg : -16,2 (1,06) 50 mg : -17,4 (1,05) 70 mg : -18,6 (1,03)</p> <p>Comparaison (différence ajustée en fonction du placebo) :</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %<sup>†</sup>)</p> <p>-8,04 (-12,14, -3,95) <math>p &lt; 0,0001</math> -9,16 (-13,25, -5,08) <math>p &lt; 0,0001</math> -10,41 (-14,49, -6,33) <math>p &lt; 0,0001</math></p>	<p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>-8,2 (1,43)</p>

\* Effet du traitement :  $p < 0,0001$  (analyse de covariance à 2 facteurs)

† Test de Dunnett

e.-t. : erreur-type; IC : intervalle de confiance

Chez les adultes âgés de 18 à 55 ans, une atténuation significative des symptômes du TDAH, fondée sur les scores à l'échelle ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*) attribués par l'investigateur, a été observée après 1 semaine et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 4 semaines dans tous les groupes traités par le dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au groupe placebo ([Tableau 11](#)).

Les résultats de l'analyse du critère d'efficacité secondaire ont corroboré ceux du paramètre d'efficacité principal. Les scores à l'échelle CGI-I indiquent que le dimésylate de lisdexamfétamine entraîne une amélioration significative comparativement au placebo.

### Étude menée dans un environnement de travail d'adultes

Une deuxième étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et permutation a été menée sur le dimésylate de lisdexamfétamine dans une classe-laboratoire modifiée pour simuler un environnement de travail auprès d'adultes (n = 142) qui

répondaient aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV-TR. À la suite d'une période d'optimisation de la dose de dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 et 70 mg) en mode ouvert d'une durée de 4 semaines, les patients ont été répartis au hasard pour continuer de prendre du dimésylate de lisdexamfétamine ou recevoir un placebo 1 fois par jour le matin durant 1 semaine. À toutes les évaluations réalisées après la prise du médicament, on a noté une amélioration significative du rendement des patients traités par le dimésylate de lisdexamfétamine comparativement au placebo. Le rendement des patients a été mesuré à l'aide du test PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*), une épreuve mathématique ajustée en fonction des compétences destinée à mesurer l'attention en présence du TDAH, avant la prise du médicament (-0,5 heure) ainsi que 2, 4, 8, 10, 12 et 14 heures après son administration.

Lorsqu'une dose optimisée a été administrée, une amélioration significative des scores PERMP-A (nombre de problèmes mathématiques tentés) et PERMP-C (nombre de problèmes mathématiques correctement résolus) a été relevée chez les patients des groupes dimésylate de lisdexamfétamine lors de chaque évaluation réalisée après la prise du traitement, comparativement aux sujets sous placebo. Les résultats de l'analyse des critères d'évaluation secondaires, c'est-à-dire le score total à l'échelle ADHD-RS destinée aux adultes et les scores aux sous-échelles d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention, ont également corroboré ceux du paramètre d'efficacité principal et ont été différents de ceux du groupe placebo de manière statistiquement significative. Durant la phase avec permutation, un pourcentage significativement plus élevé de sujets recevant du dimésylate de lisdexamfétamine que de patients sous placebo ont amélioré leur score à l'échelle CGI-I.

*Étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire (arrêt thérapeutique de 6 semaines à double insu et avec répartition aléatoire chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement documenté d'au moins 6 mois par le dimésylate de lisdexamfétamine)*

Une étude d'arrêt thérapeutique a été menée à double insu, contre placebo et avec répartition aléatoire chez des adultes âgés de 18 à 55 ans (n = 123) répondant aux critères du DSM-IV pour le TDAH. Au moment de leur inscription à l'étude, les sujets devaient avoir reçu un traitement documenté d'au moins 6 mois par le dimésylate de lisdexamfétamine et avoir obtenu une réponse au traitement définie par un score  $\leq 3$  à l'échelle CGI-S et un score total  $< 22$  à l'échelle ADHD-RS destinée aux adultes. Le score total à l'échelle ADHD-RS est une mesure des symptômes principaux du TDAH. Les sujets chez lesquels la réponse au traitement s'était maintenue à la 3<sup>e</sup> semaine de la phase de traitement en mode ouvert (n = 116) étaient admissibles à la phase d'arrêt thérapeutique à double insu avec répartition aléatoire (d'une durée de 6 semaines), et ont reçu soit du dimésylate de lisdexamfétamine à la dose qu'ils prenaient initialement (n = 56), soit un placebo (n = 60). L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine a été démontrée durant cette phase d'arrêt thérapeutique par la proportion significativement plus faible d'échecs thérapeutiques ( $< 9\%$ ) chez les sujets ayant continué leur traitement par ce médicament que chez les sujets sous placebo (75 %) ([Figure 2](#)). L'échec thérapeutique a été défini comme une hausse de 50 % ou plus du score total à l'échelle ADHD-RS destinée aux adultes et par une augmentation de 2 points ou plus du score CGI-S par rapport

aux scores enregistrés au début de la phase d'arrêt thérapeutique à double insu et à répartition aléatoire.

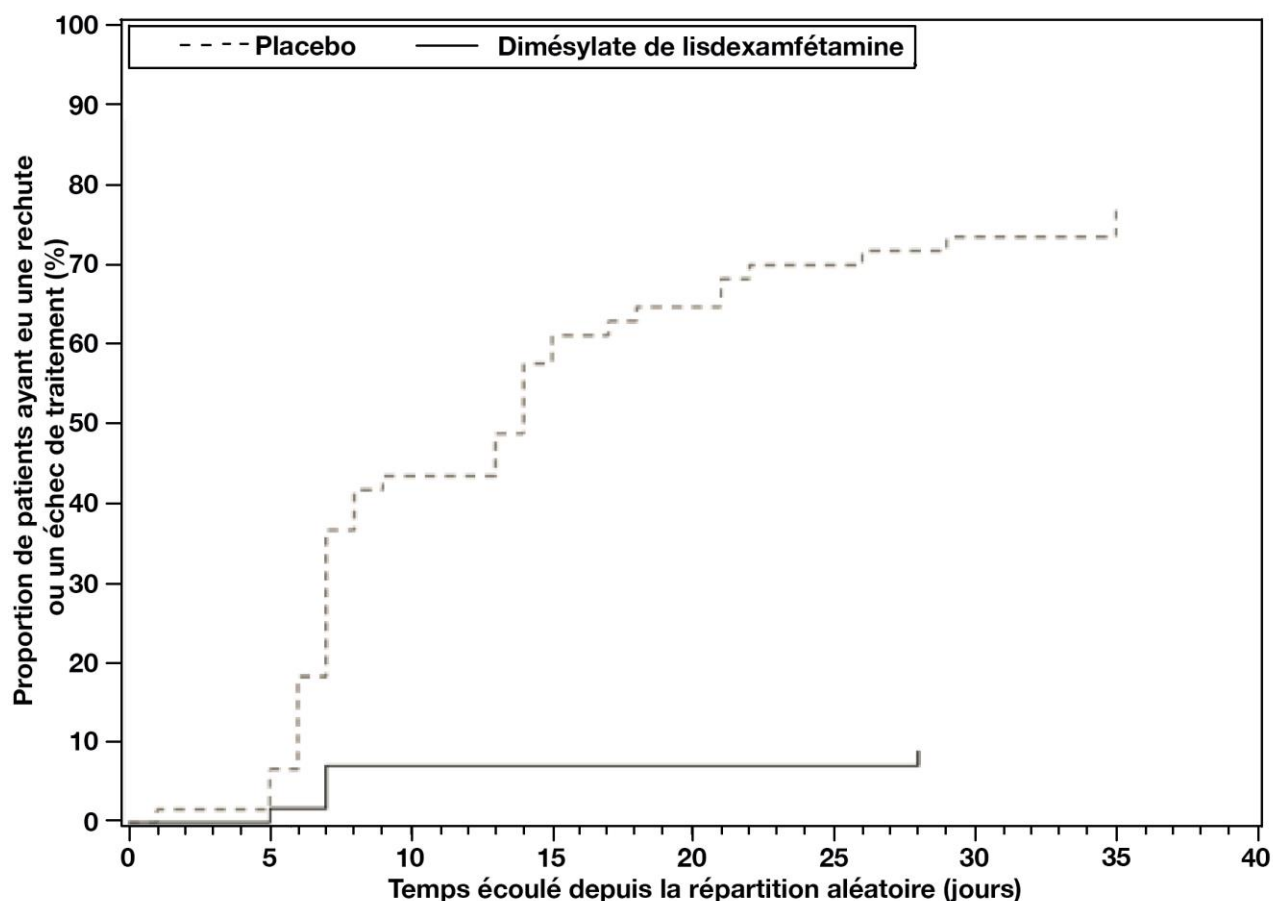


Figure 2. Estimation de la proportion de patients ayant connu un échec thérapeutique selon la méthode statistique de Kaplan-Meier (adultes)

#### Étude sur les fonctions exécutives (autorégulation) de patients atteints de TDAH

Une étude contrôlée par placebo a été menée à double insu sur une période de 10 semaines afin d'évaluer les changements relatifs aux fonctions exécutives, aux principaux paramètres de la qualité de vie et aux symptômes de TDAH chez des adultes atteints de ce trouble. L'étude a regroupé 161 adultes âgés de 18 à 55 ans qui satisfaisaient aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV et affichaient un score  $T \geq 65$  pour la composante GEC (*Global Executive Composite*) de l'échelle BRIEF-A (*Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult*) et un score  $\geq 28$  à l'échelle ADHD-RS destinée aux adultes au moment de la visite initiale. Entre le début et la 10<sup>e</sup> semaine de l'étude, la différence de variation moyenne (moindres carrés) du score T pour la composante GEC du BRIEF-A (-11,2) a été significativement plus importante dans le groupe traité par le dimésylate de lisdexamfétamine que dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Les résultats des paramètres d'efficacité secondaires (scores à l'AIM-A [*Adult ADHD Impact Module*], à l'ADHD-RS destinée aux adultes, au CGI et à l'indice du TDAH de l'échelle CAARS-O:S [*Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer : Short Version*]) ont également tous été considérablement meilleurs dans le groupe de traitement actif.

## Accès hyperphagique (AH)

**Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l’AH**

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (min.-max.)	Sexe <sup>b</sup>
SPD489-343	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles et témoins placebos, axée sur l'optimisation de la dose et visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du dimésylate de lisdexamfétamine chez des adultes de 18 à 55 ans souffrant d'AH modéré ou grave. Cette étude comprenait une phase de présélection, une phase de traitement à double insu (comprenant une période d'optimisation de la dose et un traitement d'entretien) et une visite de suivi.	Dimésylate de lisdexamfétamine 30, 50 et 70 mg Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Placebo Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Durée du traitement : 12 semaines	n = 374	38,1 ans (19 à 55)	Hommes : 13,5 % Femmes : 86,5 %
SPD489-344	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles et témoins placebos, axée sur l'optimisation de la dose et visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du dimésylate de lisdexamfétamine chez des adultes de 18 à 55 ans souffrant d'AH modéré ou grave. Cette étude comprenait une	Dimésylate de lisdexamfétamine 30, 50 et 70 mg Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Placebo Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Durée du traitement : 12 semaines	n = 350	37,9 ans (18 à 56)	Hommes : 14,8 % Femmes : 85,2 %



Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (min.-max.)	Sexe <sup>b</sup>
	phase de présélection, une phase de traitement à double insu (comprenant une période d'optimisation de la dose et un traitement d'entretien) et une visite de suivi.				
SPD489-346	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec témoins placebos, visant à évaluer le maintien de la réponse au traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine après sevrage. Cette étude comprenait une phase de présélection, une phase de traitement en mode ouvert (optimisation de la dose suivie d'un traitement d'entretien), une phase de sevrage à double insu (de 26 semaines) et une visite de suivi.	Dimésylate de lisdexamfétamine 30, 50 et 70 mg Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Placebo Capsules à prendre une fois par jour par voie orale  Durée du traitement : 38 semaines	n = 267	38,7ans (18 à 55)	Hommes : 12,6 % Femmes : 87,4 %

a D'après l'ensemble d'analyse intégral.

b D'après l'ensemble d'analyse de l'innocuité.

## Résultats d'étude (AH)

### Adultes atteints d'AH modéré ou grave

L'efficacité du dimésylate de lisdexamfétamine dans le traitement de l'AH a été démontrée lors de deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo, menées à double insu et à répartition aléatoire avec groupes parallèles et optimisation de la dose chez des adultes de 18 à 55 ans atteints d'AH modéré à grave (étude SPD489-343 : N = 374; étude SPD489-344 : N = 350). Le diagnostic d'AH était confirmé au moyen des critères du DSM-IV. L'AH était considéré modéré à grave lorsque l'hyperphagie était présente au moins 3 jours par semaine (d'après l'évaluation menée au cours des 2 semaines précédant la visite initiale) et l'obtention d'un score CGI-S [*Clinical Global Impression – Severity*]  $\geq 4$  à cette visite. Dans les deux études,

un jour d'hyperphagie était défini comme celui où survenait au moins 1 épisode d'hyperphagie, consigné dans le journal quotidien du patient et confirmé par le clinicien.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués en lien avec l'innocuité cardiovasculaire : hypertension modérée ou grave, diabète et maladies cardiovasculaires; l'obésité et le tabagisme étaient toutefois acceptés. Les patients aux prises avec des troubles psychiatriques de l'axe I ou II – maîtrisés au moyen d'un médicament non autorisé ou non maîtrisés et associés à des symptômes importants – ont également été exclus. Les programmes de psychothérapie (p. ex. thérapie de soutien, thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonnelle) ou d'amaigrissement (p. ex. *Weight Watchers*) contre l'AH pouvaient être poursuivis s'ils avaient débuté  $\geq 3$  mois avant la visite de sélection, mais ne pouvaient pas être amorcés ni modifiés durant l'étude; 9 patients (6 sous placebo, 3 sous dimésylate de lisdexamfétamine) recevaient une psychothérapie contre l'AH au moment où ils ont donné leur consentement éclairé. La majorité des patients étaient des femmes (87 %) de race blanche (75 %); environ 90 % d'entre eux ont été recrutés dans des centres situés aux États-Unis.

Les deux études de 12 semaines comportaient une phase d'optimisation de la dose de 4 semaines et une période d'entretien de 8 semaines. Durant l'optimisation de la dose, les sujets affectés au dimésylate de lisdexamfétamine ont reçu le médicament à raison de 30 mg/jour pendant 1 semaine, puis de 50 mg/jour. La dose pouvait être portée à 70 mg/jour selon la tolérance et l'indication clinique. Les sujets ont ensuite reçu leur dose optimale pendant toute la période d'entretien.

Les études avaient toutes deux comme paramètre d'efficacité principal la variation moyenne (selon la méthode des moindres carrés) du nombre de jours par semaine où l'hyperphagie était présente à la semaine 11/12 par rapport au départ. La valeur de départ était le nombre moyen de jours par semaine où l'hyperphagie était présente au cours des 14 jours précédant la visite initiale.

D'après une analyse (modèle mixte à mesures répétées) des données recueillies chez les sujets traités conformément au protocole, à la semaine 11/12, la réduction du nombre moyen initial de jours par semaine où l'hyperphagie était présente a été significativement plus importante sur le plan statistique chez les sujets sous dimésylate de lisdexamfétamine que chez les témoins, dans une étude comme dans l'autre ([Tableau 13](#)).

**Tableau 13 – Résumé des principaux résultats sur l'efficacité dans l'AH**

Numéro de l'étude	Groupe de traitement	Paramètre d'efficacité principal :		
		Valeur initiale moyenne (é.-t.)	Variation moyenne (MC) de la valeur initiale (e.-t.)	Différence – médicament moins placebo <sup>a</sup> (IC à 95 %)
SPD489-343	dimésylate de lisdexamfétamine (50 ou 70 mg/jour)* Placebo	4,79 (1,27)	-3,87 (0,12)	-1,35 (-1,70, -1,01)
		4,60 (1,21)	-2,51 (0,13)	--
SPD489-344	dimésylate de lisdexamfétamine (50 ou 70 mg/jour)* Placebo	4,66 (1,27)	-3,92 (0,14)	-1,66 (-2,04, -1,28)
		4,82 (1,42)	-2,26 (0,14)	--

é.-t. : écart-type; e.-t. : erreur-type; MC : moindres carrés; IC : intervalle de confiance

a) Différence (médicament moins placebo) de la variation moyenne (MC) de la valeur initiale

\* Médicament significativement supérieur au placebo sur le plan statistique

En outre, l'ensemble des paramètres secondaires clés se sont améliorés davantage sous dimésylate de lisdexamfétamine que sous placebo lors des deux études. La proportion de sujets dont le score CGI-I s'est amélioré et chez qui l'hyperphagie a cessé pendant 4 semaines a été plus élevée dans les groupes traités, et l'atténuation des symptômes obsessionnels-compulsifs d'hyperphagie (d'après le score total sur l'échelle Y-BOCS-BE, *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating*) a été plus marquée avec le dimésylate de lisdexamfétamine.

#### *Étude d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire*

On a réalisé une étude d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire, avec double insu et contrôlée par placebo, afin d'évaluer, d'après le temps écoulé avant la rechute, le maintien de l'efficacité d'un traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine. La population à l'étude était formée d'adultes âgés de 18 à 55 ans (n = 267) atteints d'AH modéré à grave (diagnostic selon les critères du DSM-IV-TR) chez qui, au départ, l'hyperphagie était présente  $\geq 3$  jours par semaine au cours de chacune des 2 semaines précédant l'étude et dont le score CGI-S était  $\geq 4$ .

Les critères d'exclusion ainsi que les modalités relatives à la psychothérapie et aux programmes d'amaigrissement étaient les mêmes que ceux des études déterminantes décrites plus haut. Deux patients recevaient une psychothérapie contre l'AH au moment où ils ont donné leur consentement éclairé. La majorité des patients étaient des femmes (87 %) de race blanche (84 %); environ 80 % d'entre eux ont été recrutés dans des centres situés aux États-Unis.

La phase de traitement en mode ouvert de 12 semaines comportait une période d'optimisation de la dose de 4 semaines et une période d'entretien de 8 semaines. Durant l'optimisation de la dose, les sujets ont reçu le médicament à raison de 30 mg/jour pendant 1 semaine, puis de 50 mg/jour. La dose pouvait être portée à 70 mg/jour selon la tolérance et l'indication clinique.

Si, à la fin de la 3<sup>e</sup> semaine d'optimisation de la dose, la dose de 70 mg n'était pas tolérée, elle pouvait être ramenée à 50 mg; aucune autre modification de la dose n'était permise par la suite. Durant la phase de sevrage à répartition aléatoire, les patients ont reçu soit un placebo (n = 138), soit du dimésylate de lisdexamfétamine (n = 137) à la dose optimisée qu'ils recevaient à la fin de la phase en mode ouvert (50 ou 70 mg/jour), pendant jusqu'à 26 semaines.

Les patients qui avaient répondu au dimésylate de lisdexamfétamine au cours des 12 semaines de traitement en mode ouvert ont été affectés aléatoirement à la poursuite du traitement par le dimésylate de lisdexamfétamine ou à la prise d'un placebo pendant une période d'observation pouvant atteindre 26 semaines où l'on a surveillé la survenue de rechutes. Durant la phase en mode ouvert, on considérait qu'il y avait « réponse » lorsque l'hyperphagie était présente  $\leq 1$  jour/semaine pendant 4 semaines consécutives avant la visite finale de la phase de 12 semaines et que le score CGI-S était  $\leq 2$  lors de cette même visite. Durant la phase à double insu, on considérait qu'il y avait « rechute » lorsque l'hyperphagie était présente  $\geq 2$  jours/semaine pendant 2 semaines consécutives (14 jours) avant n'importe quelle visite et que le score CGI-S augmentait de  $\geq 2$  points par rapport au score mesuré au début de la phase d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire.

Le dimésylate de lisdexamfétamine s'est révélé supérieur au placebo, comme en témoigne le temps écoulé avant la rechute (paramètre d'efficacité principal). Au terme de la phase d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire, le taux de rechute était plus faible dans le groupe qui avait continué à recevoir le dimésylate de lisdexamfétamine (5/136, 3,7 %) que dans celui sous placebo (42/131, 32,1 %). La proportion de patients ayant achevé la phase d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire (soit ceux qui n'ont ni subi de rechute, ni renoncé à l'étude pour quelque autre raison que ce soit) était de 74,5 % (102/137) dans le groupe dimésylate de lisdexamfétamine et de 36,2 % (50/138) dans le groupe placebo.

### **Études sur l'emploi abusif et la pharmacodépendance**

Au cours d'une étude sur le potentiel d'emploi abusif chez l'être humain, l'administration par voie orale de doses équivalentes de dimésylate de lisdexamfétamine et de sulfate de dextroamphétamine (100 mg et 40 mg respectivement) à des personnes ayant des antécédents d'abus de médicaments a montré que le dimésylate de lisdexamfétamine à 100 mg entraînait des réponses subjectives aux échelles « effets agréables du médicament » (paramètre d'évaluation principal) qui étaient significativement plus faibles que celles associées à la dextroamphétamine à libération immédiate à 40 mg. Cependant, l'administration orale de 150 mg de dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné des réponses subjectives plus fortes sur cette échelle, qui ne pouvaient être distinguées sur le plan statistique des réponses subjectives positives obtenues à la suite de l'administration orale de 40 mg de dextroamphétamine à libération immédiate et de 200 mg de diéthylpropion.

L'administration intraveineuse de 50 mg de dimésylate de lisdexamfétamine à des personnes ayant des antécédents d'abus de médicaments a entraîné des réponses subjectives positives aux échelles mesurant les « effets agréables du médicament », l'« euphorie », les « effets des

amphétamines » et les « effets de Benzedrine » qui n'étaient pas significativement différentes du placebo. L'administration d'une dose de 20 mg de dextroamphétamine par voie intraveineuse a produit des réponses subjectives positives et significatives sur ces échelles.

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Les capsules Teva-Lisdexamfetamine (dimésylate de lisdexamfétamine) de 10 mg, de 20 mg, de 30 mg, de 40 mg, de 50 mg, de 60 mg et de 70 mg ont satisfait aux critères de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique eu égard à la comparaison avec les capsules VYVANSE<sup>MD</sup> (dimésylate de lisdexamfétamine) (Takeda Canada Inc.) de teneurs correspondantes.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

#### Toxicologie générale

**Études sur la toxicité aiguë :** Chez le rat, la dose létale à 50 % (DL<sub>50</sub>) du dichlorhydrate de lisdexamfétamine s'établissait à > 1000 mg/kg. Le dichlorhydrate de lisdexamfétamine a une teneur en dextroamphétamine de 39,9 %. D'après cette valeur, la DL<sub>50</sub> serait équivalente à > 399 mg/kg de dextroamphétamine ou à > 548 mg/kg de sulfate de dextroamphétamine. Par conséquent, le dichlorhydrate de lisdexamfétamine est environ 5 fois moins mortel lorsqu'il est administré par voie orale que le sulfate de dextroamphétamine (DL<sub>50</sub> de 96,8 mg/kg).

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.

**Études sur la toxicité subaiguë et subchronique :** Au cours de l'étude pivot de 28 jours portant sur l'administration de doses répétées chez le rat, les animaux ont reçu 20, 40 ou 80 mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine ou 16 mg/kg/jour de sulfate de dextroamphétamine. Aucun décès ni effet sur les paramètres hématologiques n'a été observé, et seules des modifications isolées associées aux valeurs biochimiques cliniques ont été signalées chez les animaux des groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Les effets observés avec la dose intermédiaire de dimésylate de lisdexamfétamine étaient comparables à ceux d'une dose équimolaire de sulfate de dextroamphétamine. Aucune lésion histologique n'a été observée, quelle que soit la dose de dimésylate de lisdexamfétamine administrée.

Au cours de l'étude de 6 mois portant sur l'administration de doses répétées chez le rat suivie d'une période de rétablissement de 4 semaines, les animaux ont reçu du dimésylate de lisdexamfétamine (20 et 40 mg/kg/jour) ou du sulfate de dextroamphétamine (8 et

16 mg/kg/jour). Aucune modification pathologique liée au traitement n'a été observée, y compris à l'évaluation de l'immunomarquage Ki-67 visant à déceler une potentielle activité proliférative dans les cellules du foie. Dans l'ensemble, aucune différence significative sur le plan toxicologique n'a été relevée entre les 2 produits évalués.

Au cours de l'étude pivot de 28 jours portant sur l'administration de doses répétées chez le chien, les animaux ont reçu 3, 6 et 12 mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine ou 2,4 mg/kg/jour de sulfate de dextroamphétamine. On n'a signalé aucun décès ni effet clinicopathologique, ophtalmologique, électrocardiographique, histopathologique et à l'autopsie macroscopique. Les autres effets associés à l'administration du dimésylate de lisdexamfétamine ayant été relevés correspondaient aux effets pharmacologiques connus de la dextroamphétamine. Les effets pharmacologiques exercés par la dose intermédiaire de dimésylate de lisdexamfétamine étaient semblables à ceux d'une dose équimolaire de sulfate de dextroamphétamine.

Des études sur la toxicité ont été menées chez de jeunes rats (ayant reçu 4, 10 et 40 mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine) et de jeunes chiens (ayant reçu 2, 5 et 12 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable n'a été observé quant au développement du système nerveux ou aux fonctions reproductrices chez le rat et aux résultats touchant la neurotoxicité ou les fonctions reproductrices des mâles chez le chien.

### **Génotoxicité**

**Études de mutagénicité :** Le dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas été clastogène lors du test du micronoyau de la moelle osseuse effectué *in vivo* chez la souris, n'a pas été mutagène lors du test d'Ames *in vitro* portant sur *E. coli* et *S. typhimurium* ni lors des analyses *in vitro* portant sur des cellules L5178Y/TK<sup>+</sup> de lymphome de souris.

### **Carcinogénicité**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur le dimésylate de lisdexamfétamine.

Aucune preuve de carcinogénicité n'a été observée 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.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Dans les études sur la reproduction animale, le dimésylate de lisdexamfétamine n'a 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 40 et 120 mg/kg/jour, respectivement. Les doses administrées étaient environ 3,2 et 19,2 fois (chez l'enfant) ainsi que 6,5 et 38,9 fois (chez l'adulte), respectivement, plus élevées que la dose maximale de 60 mg/jour recommandée dans le traitement du TDAH et 5,6 et 33,4 fois (chez l'adulte), respectivement, plus élevées que la

dose maximale de 70 mg/jour recommandée chez l'être humain dans le traitement de l'AH, en fonction de la dose exprimée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine sur la fertilité et le développement embryonnaire n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans les études sur la reproduction menées chez les animaux. L'amphétamine (rapport de l'énantiomère *d* à l'énantiomère *l* de 3:1), n'a 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.

Les effets du dimésylate de lisdexamfétamine sur le développement prénatal et sur le développement postnatal n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans les études sur la reproduction menées chez les animaux. Un certain nombre d'études menées chez des rongeurs indiquent que l'exposition avant ou peu après la naissance à des doses d'amphétamine (*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.

### **Toxicologie spéciale**

**Données non cliniques sur la consommation abusive :** Des études non cliniques sur la consommation abusive révèlent que la lisdexamfétamine a provoqué des effets subjectifs et sur le comportement chez le rat et le singe comparables sur le plan qualitatif aux effets stimulants du SNC de la dextroamphétamine, mais qui sont d'apparition tardive. Les effets gratifiants, déterminés lors d'études sur l'auto-administration, sont moins puissants que ceux du méthylphénidate ou de la cocaïne, mais plus élevés que ceux du modafinil ou du placebo.

### **Toxicologie chez les jeunes animaux**

**Effets sur la croissance :** Une étude au cours de laquelle de jeunes rats ont reçu des doses de 4, de 10 ou de 40 mg/kg/jour de lisdexamfétamine par voie orale de l'âge de 7 à 63 jours a été menée. Les doses administrées étaient environ 0,3, 0,8 et 3,2 fois plus élevées que la dose maximale de 60 mg/jour recommandée chez l'être humain dans le traitement du TDAH, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Des diminutions liées à la dose de la consommation de nourriture, du gain de poids corporel et de la taille mesurée du sommet de la tête à la croupe ont été observées. Après une période de repos thérapeutique de 4 semaines, les déficits touchant le poids corporel et la taille ont été récupérés de façon significative chez les femelles, mais étaient encore considérables chez les mâles. Le temps écoulé avant l'ouverture vaginale a été prolongé chez les femelles ayant reçu la dose la plus élevée, mais aucun effet pharmacologique sur la fertilité n'a été observé lors de l'accouplement des animaux à partir de leur 85<sup>e</sup> jour de vie.

Dans une étude au cours de laquelle de jeunes chiens ont reçu de la lisdexamfétamine pendant 6 mois à partir de l'âge de 10 semaines, une baisse de la prise de poids a été observée avec

toutes les doses étudiées (2, 5 et 12 mg/kg/jour; doses environ 0,5 fois, 1,3 fois et 3,2 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée de 60 mg chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle). Cet effet a été partiellement ou complètement renversé pendant une période de repos thérapeutique de 4 semaines.

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

1. Monographie de Vyvanse<sup>MD</sup> (comprimés à croquer de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg; capsules de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 280611, Takeda Canada Inc. 20 mars 2024.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

### Teva-Lisdexamfetamine

#### Capsules de dimésylate de lisdexamfétamine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Lisdexamfetamine**, 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-Lisdexamfetamine**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Comme d'autres stimulants, Teva-Lisdexamfetamine est susceptible de faire l'objet d'abus, ce qui signifie que vous pourriez développer une dépendance à ce médicament ou ressentir le besoin d'en prendre davantage au fil du temps.

#### À quoi Teva-Lisdexamfetamine sert-il?

Teva-Lisdexamfetamine est utilisé pour traiter :

- le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans ou plus, les adolescents et les adultes. Le traitement par Teva-Lisdexamfetamine peut faire partie du traitement global du TDAH, à condition qu'il soit associé à d'autres mesures, comme un *counselling* psychologique et des interventions sur les plans éducatif et social. **L'utilisation de Teva-Lisdexamfetamine N'EST PAS recommandée chez les enfants atteints de TDAH qui ont moins de 6 ans.**
- l'accès hyperphagique (AH) modéré ou grave chez les adultes. **L'utilisation de Teva-Lisdexamfetamine N'EST PAS recommandée chez les enfants atteints d'AH qui ont moins de 18 ans.**

L'emploi d'autres stimulants pour la perte de poids a été associé à des problèmes cardiaques graves. On ignore si Teva-Lisdexamfetamine est une option sûre et efficace pour favoriser la perte de poids.

#### Comment Teva-Lisdexamfetamine agit-il?

Teva-Lisdexamfetamine appartient à un groupe de médicaments appelés *stimulants du système nerveux central*. Teva-Lisdexamfetamine est un promédicament, c'est-à-dire une substance dont l'ingrédient médicinal, dans ce cas-ci le dimésylate de lisdexamfétamine, demeure inactif jusqu'à ce que l'organisme le transforme en sa forme active, la dextroamphétamine dans le cas présent.

- Cela aide à accroître le niveau d'attention et à réduire le niveau d'impulsivité et d'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.
- Cela peut aider à réduire le nombre de jours d'accès hyperphagique chez les adultes atteints d'AH.

### **Quels sont les ingrédients de Teva-Lisdexamfetamine?**

Ingrédient médicamenteux : Dimésylate de lisdexamfétamine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et enveloppe des capsules contenant : bleu brillant (40 mg), carmin d'indigo (50 mg, 60 mg et 70 mg), dioxyde de titane, eau, encre noire (hydroxyde de potassium, laque, oxyde de fer noir et propylène glycol), gélatine, oxyde de fer jaune (20 mg, 30 mg, 40 mg et 70 mg) et oxyde de fer rouge (10 mg, 30 mg et 70 mg).

### **Teva-Lisdexamfetamine est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

**Capsules :** 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg.

### **Vous ne devez pas prendre Teva-Lisdexamfetamine si votre enfant ou vous-même :**

- êtes allergiques aux amphétamines, au dimésylate de lisdexamfétamine (l'ingrédient médicamenteux de ce produit) ou à la dextroamphétamine (sa forme active), ou à tout autre ingrédient de Teva-Lisdexamfetamine;
- êtes sensibles ou allergiques à d'autres stimulants ou avez des antécédents de réaction à de tels médicaments;
- souffrez d'artériosclérose (durcissement des artères) à un stade avancé;
- avez des symptômes de maladie cardiaque;
- souffrez d'hypertension (pression artérielle élevée) modérée ou grave;
- êtes agités;
- faites du glaucome (maladie des yeux caractérisée par une pression intraoculaire élevée);
- souffrez d'hyperthyroïdie (augmentation de l'activité de la glande thyroïde);
- avez récemment pris (au cours des 14 derniers jours) des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- avez des antécédents d'abus de drogues ou de médicaments.

### **Avant de prendre Teva-Lisdexamfetamine, 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 si votre enfant ou vous-même :**

- présentez une anomalie structurale du cœur, souffrez de cardiopathie, d'une anomalie grave du rythme cardiaque ou d'une autre maladie cardiaque grave;
- avez des antécédents familiaux de mort cardiaque subite ou de décès d'origine cardiaque;
- souffrez d'hypertension légère;
- pratiquez une activité physique intense;

- avez des antécédents de crises d'épilepsie (convulsions) ou avez déjà eu des résultats anormaux lors d'un examen des ondes cérébrales (électroencéphalogramme – EEG);
- avez ou avez déjà eu des tics (répétition involontaire de mouvements ou de sons) ou le syndrome de Gilles de La Tourette;
- prenez d'autres médicaments pour le traitement du TDAH;
- prenez des antihypertenseurs ou d'autres médicaments pouvant avoir un effet sur la tension artérielle;
- souffrez ou avez des antécédents de troubles de santé mentale, y compris les suivants :
  - psychose
  - manie
  - trouble bipolaire
  - dépression ou
  - suicide
- souffrez de problèmes rénaux graves, y compris si vous êtes sous dialyse;
- avez des antécédents d'abus de médicaments ou d'alcool;
- êtes enceinte, croyez l'être ou planifiez une grossesse;
- allaitez ou avez l'intention de le faire.

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

#### **Dépendance et tolérance**

- Les amphétamines, telle Teva-Lisdexamfetamine, sont des médicaments susceptibles de mener à un emploi abusif ou à un mésusage.
- L'abus d'amphétamines peut entraîner une dépendance, une tolérance, des troubles sociaux, voire des problèmes cardiaques graves et la mort.
- Le mésusage prolongé d'amphétamines peut entraîner les effets suivants :
  - maladies de peau
  - troubles du sommeil
  - changements de personnalité
  - sensations d'anxiété et de détresse
  - éruptions cutanées, comportement incontrôlable
  - psychose
  - schizophrénie
- L'arrêt du traitement par Teva-Lisdexamfetamine doit se faire sous surveillance médicale. En effet, l'interruption soudaine de la prise de doses élevées de Teva-Lisdexamfetamine pendant une période prolongée peut provoquer les effets suivants :
  - fatigue extrême
  - dépression
  - modifications de la structure du sommeil (les différentes phases du sommeil)
- Teva-Lisdexamfetamine ne doit être administré que sous étroite surveillance médicale à des patients dont l'état a été diagnostiqué adéquatement.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :** Teva-Lisdexamfetamine peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Avant de prendre le volant ou d'utiliser des outils ou des machines, attendez de voir comment vous réagissez à Teva-Lisdexamfetamine.

### **Grossesse et allaitement**

- La prise de Teva-Lisdexamfetamine durant la grossesse peut nuire au bébé à naître. Vous ne devez donc prendre ce médicament que si votre professionnel de la santé considère que ses bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus. Votre professionnel de la santé discutera de ces risques avec vous. Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Teva-Lisdexamfetamine, faites-lui-en part immédiatement.
- Teva-Lisdexamfetamine peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez arrêter d'allaiter ou cesser de prendre Teva-Lisdexamfetamine.

### **Les troubles suivants ont été signalés à la suite de l'utilisation de dimésylate de lisdexamfétamine ou d'autres agents utilisés pour le traitement du TDAH :**

**Croissance chez l'enfant :** Un ralentissement de la croissance (augmentation moins importante du poids et/ou de la taille) a été signalé chez les enfants pendant l'utilisation de dimésylate de lisdexamfétamine. Ce risque augmente de pair avec la dose de Teva-Lisdexamfetamine. Votre professionnel de la santé suivra de près l'évolution de la taille et du poids de votre enfant. Si ces derniers n'augmentent pas comme prévu, votre professionnel de la santé pourrait mettre fin au traitement.

**Troubles cardiaques :** Les problèmes cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour le traitement du TDAH, comme Teva-Lisdexamfetamine :

- Mort subite chez des patients ayant une maladie du cœur ou une malformation cardiaque
- Accident vasculaire cérébral et crise cardiaque (chez des adultes)
- Élévation de la tension artérielle (pression sanguine) et de la fréquence cardiaque (pouls)

On a signalé des cas de mort subite associés à l'administration de stimulants utilisés dans le traitement du TDAH chez des enfants/adolescents atteints d'anomalies cardiaques structurales. En général, Teva-Lisdexamfetamine ne doit pas être prescrit aux patients que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurales. Le risque de problème cardiaque pourrait être plus élevé en cas de surpoids ou d'obésité.

Si votre enfant ou vous-même présentez un problème ou une malformation cardiaques, êtes atteints d'hypertension ou avez des antécédents familiaux de tels problèmes, informez-en votre professionnel de la santé.

Avant le début du traitement par Teva-Lisdexamfetamine, votre professionnel de la santé vérifiera :

- si votre enfant ou vous-même avez des problèmes cardiaques;
- votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle (ou celles de votre enfant) une première fois, puis régulièrement par la suite.

**Obtenez immédiatement une aide médicale si votre enfant ou vous-même 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-Lisdexamfetamine.**

**Troubles de santé mentale :** Les troubles de santé mentale suivants ont été signalés chez des personnes qui prenaient des stimulants tels que Teva-Lisdexamfetamine.

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires (penser à vous tuer ou avoir envie de le faire) et de gestes suicidaires (tentative de suicide, idéations suicidaires et suicide accompli).
- Apparition ou aggravation de symptômes de trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes d'impulsivité ou d'excitation inhabituelle en alternance avec des périodes de tristesse).
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif ou hostile.
- Apparition de symptômes psychotiques (p. ex. entendre des voix, croire en des choses qui n'existent pas, être suspicieux) ou de symptômes de manie (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition).

L'apparition ou l'aggravation de ces symptômes mentaux pourrait être plus susceptible de se produire si votre enfant ou vous-même présentez des troubles mentaux, connus ou non. Informez le médecin de tout trouble mental dont votre enfant ou vous-même êtes atteints, ou encore de l'existence d'antécédents de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression dans votre famille.

Un faible nombre de patients traités par des médicaments contre le TDAH peuvent, contrairement à leur habitude, se sentir agités, hostiles ou anxieux, ou avoir des pensées impulsives ou troublantes, par exemple avoir des idées suicidaires ou vouloir se faire du mal ou en faire à quelqu'un d'autre. Les idées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment *durant* le traitement, en particulier au début de celui-ci ou lors des modifications de la dose, et également *après l'arrêt* du traitement par Teva-Lisdexamfetamine.

**Si cela devait vous arriver, ou si vous observez de tels signes chez une personne dont vous vous occupez, consultez immédiatement le médecin traitant.**

**L'observation étroite par un médecin s'impose en pareil cas.**

**Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) :** La toxicité sérotoninergique est une maladie rare mais potentiellement mortelle, qui peut entraîner de graves modifications dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique peut survenir si vous prenez Teva-Lisdexamfetamine avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements;

- tremblements, secousses ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- fréquence cardiaque rapide, modifications de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, inconscience et coma.

**Phénomène de Raynaud** (épisodes de réduction du flux sanguin) : Les stimulants, tels que Teva-Lisdexamfetamine, sont associés au phénomène de Raynaud. Durant le traitement par Teva-Lisdexamfetamine, votre professionnel de la santé pourrait vouloir s'assurer que vous n'avez pas de problèmes de circulation dans vos doigts et vos orteils, et que vous n'avez pas de sensation d'engourdissement, de froid ou de douleur.

**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.**

#### Interactions médicamenteuses graves

**Ne prenez pas Teva-Lisdexamfetamine si vous :**

- prenez ou avez récemment pris (au cours des 14 derniers jours) un IMAO quelconque, comme la phénelzine, la tranylcypromine ou le moclobémide, car vous pourriez avoir de graves effets secondaires.

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Lisdexamfetamine :**

- Autres médicaments utilisés pour le traitement du TDAH, comme la guanfacine.
- Médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété, tels que :
  - certains antidépresseurs tricycliques;
  - les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS);
  - les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), comme la venlafaxine.
- Certains médicaments utilisés pour le traitement de la migraine, comme le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan.
- Médicaments utilisés dans la prise en charge des symptômes psychotiques, comme le pimozide, l'halopéridol et la chlorpromazine.
- Médicaments qui rendent l'urine plus acide, tels que le chlorure d'ammonium et le phosphate acide de sodium, ainsi que l'acide ascorbique ou vitamine C (un complément alimentaire).
- Médicaments qui rendent l'urine plus alcaline, tels que le bicarbonate de sodium, l'acétazolamide et les thiazides.
- Antihypertenseurs et autres médicaments pouvant avoir un effet sur la tension artérielle, comme les bêtabloquants et la norépinéphrine.
- Opioïdes, médicaments utilisés pour soulager la douleur.
- Lithium, utilisé pour le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire.
- Modafinil, utilisé pour le traitement de la somnolence due à la narcolepsie.

- Millepertuis (une plante médicinale).

### Utilisation de Teva-Lisdexamfetamine

- Prenez Teva-Lisdexamfetamine une fois par jour le matin, avec ou sans aliments.
- Évitez de prendre Teva-Lisdexamfetamine en après-midi, car cela peut causer de l'insomnie.
- Si Teva-Lisdexamfetamine vous a été prescrit sous forme de **capsules**, votre enfant ou vous-même devez :
  - avaler la capsule entière avec de l'eau ou,
  - si vous avez de la difficulté à avaler des médicaments, ouvrir la capsule et en saupoudrer tout le contenu dans du yaourt, de l'eau ou du jus d'orange. Cela fait, mélangez la poudre de médicament jusqu'à dispersion complète. S'il y a des agrégats de poudre, assurez-vous de les défaire avec une cuiller. Mangez ensuite la totalité du yaourt ou buvez la totalité de l'eau ou du jus d'orange immédiatement. Ne conservez pas le mélange pour usage ultérieur. Ne soyez pas inquiet si vous remarquez la présence d'un film à l'intérieur du verre ou du pot de yaourt. Ce film contient les ingrédients non médicinaux. Ne divisez pas la dose.
- Comme dans le cas de tout médicament, vous ne devez jamais partager Teva-Lisdexamfetamine avec quiconque.

### Dose habituelle

- **Traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)** (enfant de 6 ans ou plus, adolescents et adultes) :  
Votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant. Suivez toujours ses instructions et ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre Teva-Lisdexamfetamine sans en avoir discuté au préalable avec lui.

La dose habituelle est de 20 mg à 60 mg une fois par jour. Prenez Teva-Lisdexamfetamine le matin, exactement comme il vous a été prescrit. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster la dose jusqu'à ce qu'elle convienne à votre situation ou à celle de votre enfant. La dose quotidienne maximale est de 60 mg.

Il est possible que votre professionnel de la santé interrompe votre traitement ou celui de votre enfant de temps à autre, afin d'évaluer l'évolution de vos symptômes ou des siens lorsque vous ne prenez pas le médicament.

- **Traitement de l'accès hyperphagique (AH) modéré ou grave (adultes) :**  
La dose initiale recommandée est de 30 mg une fois par jour le matin. Ensuite, votre professionnel de la santé augmentera progressivement votre dose quotidienne par paliers de 20 mg chaque semaine, jusqu'à ce que vous preniez 50 mg à 70 mg une fois par jour, le matin. La dose quotidienne maximale est de 70 mg.

## Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Lisdexamfetamine, communiquez immédiatement avec un 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 oubliez de prendre la dose le matin, ne prenez pas ou ne lui administrez pas le médicament ce jour-là. Attendez au lendemain matin et prenez ou donnez à votre enfant la dose prescrite à l'heure habituelle. Ne prenez pas ou ne donnez pas à votre enfant une dose en après-midi. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

## Effets secondaires possibles de Teva-Lisdexamfetamine

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

Effets secondaires possibles :

- Maux de tête, étourdissements, impression de mouvement ou de rotation de l'environnement (vertiges)
- Sécheresse buccale, diminution de l'appétit, anorexie (trouble de l'alimentation)
- Trouble du sommeil ou difficulté à s'endormir, somnolence
- Douleur abdominale haute, constipation ou diarrhée, nausées ou vomissements, indigestion
- Engourdissement ou sensation de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, congestion nasale ou mal de gorge
- Sentiment d'irritabilité, d'anxiété ou de nervosité, manque ou abondance d'énergie, changements d'humeur rapides et parfois exagérés
- Baisse de la libido, incapacité à entrer en érection ou à le rester
- Infection de la vessie
- Éruption cutanée, urticaire, démangeaisons
- Bourdonnement d'oreilles
- Dilatation anormale des pupilles (augmentation inhabituelle du diamètre de la pupille)
- Variation du poids corporel
- Altération du goût
- Transpiration excessive
- Cauchemars
- Serrement des dents
- Perte de cheveux
- Troubles de mémoire



- Douleurs musculaires et courbatures

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>			
Anxiété	✓		
<b>Apparition ou aggravation de tics</b> : Répétition involontaire de mouvements ou de sons		✓	
Ralentissement de la croissance (taille et poids) chez l'enfant		✓	
<b>Palpitations</b> (battements cardiaques rapides, irréguliers ou cœur qui martèle)		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Comportement agressif ou hostilité		✓	
<b>Réaction allergique</b> : Difficulté à avaler ou à respirer, vomissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire ou éruptions cutanées			✓
<b>Dépression</b> (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		✓	
<b>Apparition ou aggravation de troubles de santé mentale</b> : Paranoïa, délire, hallucinations (perception visuelle, auditive ou intime de choses qui n'existent pas), manie (sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, désinhibition), compulsions		✓	
<b>Troubles visuels</b> : Modifications de la vue ou vue brouillée		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Épistaxis et contusions</b> : Saignements de nez ou	✓		

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	
ecchymoses (bleus) inexplicables			
<b>Crise cardiaque</b> : Douleur thoracique intense et constrictive pouvant irradier dans le bras et/ou la mâchoire, le haut du dos ou le cou, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration, indigestion, brûlures d'estomac, étourdissements, fatigue extrême, inconfort dans la partie supérieure du corps			✓
<b>Crise d'épilepsie (convulsions)</b> : Tremblements incontrôlables avec ou sans perte de connaissance			✓
<b>Ischémie intestinale</b> (diminution du débit sanguin intestinal causée par un rétrécissement ou un blocage des vaisseaux) : Douleur abdominale (généralement intense) qui survient soudainement ou qui s'aggrave, urgent besoin d'aller à la selle, selles fréquentes et explosives, nausées, vomissements, diarrhée, présence de sang dans les selles, confusion chez les personnes âgées			✓
<b>Troubles hépatiques (touchant le foie)</b> : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), urines foncées et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
<b>Phénomène de Raynaud</b> (réductions épisodiques du flux sanguin) : Sensation de froid touchant les doigts et les orteils (et parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de picotement ou de piquûre, modification de la couleur de la peau, qui devient d'abord blanchâtre puis tourne au bleu.		✓	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)</b> (éruption cutanée grave) : Rougeur, apparition de cloques sur la peau et desquamation (peau qui pèle) touchant : la peau et/ou l'intérieur des lèvres, les yeux, la bouche ou l'intérieur, les conduits nasaux ou les organes génitaux, le tout accompagné de			✓

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	
fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions.			
<b>Comportement suicidaire</b> : Pensées ou actions visant à se blesser ou à s'enlever la vie.			✓
<b>Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique)</b> : Sensation d'agitation ou de nervosité, bouffées vasomotrices, secousses musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, hausse de la température corporelle (au-dessus de 38°C), rigidité musculaire			✓
<b>Troubles vasculaires cérébraux</b> (problèmes touchant les vaisseaux sanguins du cerveau, accident vasculaire cérébral) : Maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie d'une partie du corps, ou problèmes de coordination, de vue, d'élocution, difficulté à trouver ses mots ou troubles de mémoire			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscles endommagés) : Faiblesse, douleur, spasmes musculaires, urine de couleur rouge-brun		✓	
<b>Hypertension</b> (pression artérielle élevée) : Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou oppression thoraciques, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls qui s'emballent ou battements cardiaques rapides ou irréguliers	✓		

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 à Santé Canada 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**

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les capsules Teva-Lisdexamfetamine entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant hermétique résistant à la lumière.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Lisdexamfetamine :**

- 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.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9  
Canada

Dernière révision : 3 juin 2024