

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **VYVANSE**[®]*

Gélules de dimésylate de lisdexamfétamine

Gélules dosées à 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg et à 70mg

Stimulant du système nerveux central

Shire Pharma Canada ULC
2250, boulevard Alfred-Nobel, Bureau 500
Saint-Laurent QC H4S 2C9

Date de préparation :
19 février 2009

Date de révision :
30 septembre 2016

* VYVANSE est une marque de commerce déposée employée sous licence de Shire LLC.

Numéro de contrôle : 181720

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE.....	30
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	57
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 59



Gélules de dimésylate de lisdexamfétamine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Gélule 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. L'enveloppe des gélules se compose d'encre comestible, de gélatine, de dioxyde de titane (E171) et d'au moins un des ingrédients suivants : jaune FD et C n°6 (E110), bleu FD et C n°1 (E133), rouge FD et C n°3 (E127), oxyde de fer noir FDA/E172, oxyde de fer jaune FDA/E172.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VYVANSE (gélules de dimésylate de lisdexamfétamine) est indiqué pour le traitement

- du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)
- de l'hyperphagie boulimique (HB) modérée à grave chez l'adulte.

Les épisodes récurrents d'hyperphagie boulimique 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'HB

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'HB n'étaient pas conçus pour évaluer l'innocuité CV du médicament. Bien qu'il existe une abondance de données d'innocuité sur l'emploi de VYVANSE chez les patients atteints de TDAH, elles sont peu pertinentes en ce qui concerne le risque CV chez les patients atteints d'HB. Étant donné le risque CV élevé associé à l'obésité, les

patients aux prises avec une HB pourraient être exposés à un risque accru d'effets CV (voir les rubriques **Mises en garde et précautions**, **Cardiovasculaire** et **Posologie et administration**).

L'innocuité et l'efficacité de VYVANSE dans le traitement de l'obésité n'ont pas été établies. VYVANSE 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.

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

VYVANSE 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 VYVANSE durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient (voir la rubrique **Posologie et administration**).

L'efficacité de VYVANSE 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 VYVANSE a été évaluée pendant une période allant jusqu'à 7 semaines.

Pédiatrie

TDAH

Les amphétamines ne doivent pas être administrées à des enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH, l'innocuité et l'efficacité de ces produits n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

HB

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie

VYVANSE 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 la rubrique **Mode d'action et pharmacologie clinique - Pharmacocinétique**). Les sujets âgés de plus de 55 ans ont été exclus des essais cliniques sur le TDAH et l'HB.

CONTRE-INDICATIONS

Cardiovasculaire

- Hypertension modérée à grave
- Artériosclérose à un stade avancé
- Maladie cardiovasculaire symptomatique

Généralités

- Hyperthyroïdie
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Allergie aux amphétamines ou aux autres ingrédients présents dans VYVANSE 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, ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (peut provoquer des crises hypertensives) (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 les rubriques **Cardiovasculaire**, **Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves** et **Potentiel de dépendance** ci-dessous).

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. VYVANSE doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

Cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires graves ont été signalés lors de l'emploi d'agents sympathomimétiques, y compris VYVANSE, chez les patients atteints de TDAH (voir ci-dessous). Étant donné le risque CV accru associé à l'obésité, les patients atteints d'HB 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'HB (voir la rubrique **Indications et utilisation clinique, Limite de l'utilisation dans le traitement de l'HB**).

Les essais cliniques sur l'HB 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 de 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 VYVANSE 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.

i) Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves

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

ii) Hypertension et autres troubles cardiovasculaires

On sait que les stimulants du SNC tels que VYVANSE 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 VYVANSE (voir la rubrique **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 VYVANSE, 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.

Hyperphagie boulimique

Afin de réduire au minimum l'exposition au risque CV chez les patients atteints d'HB, VYVANSE 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.

iii) 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 la rubrique **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, de graves anomalies du rythme cardiaque, 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 la rubrique **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'HB 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 une HB qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.

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 la rubrique **Effets indésirables**). La croissance (le poids et la taille) des enfants traités par des stimulants du SNC, y compris VYVANSE, 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 VYVANSE

Au cours d'un essai clinique contrôlé de 4 semaines sur la 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 -2,5lb, respectivement, chez les patients affectés au groupe lisdexamfétamine à raison de 30mg, de 50mg et de 70mg, alors que les patients sous placebo ont montré une prise de poids de 1,0lb. 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 VYVANSE 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 -4,8lb, respectivement, chez les patients assignés à recevoir VYVANSE à raison de 30, de 50 et de 70mg, alors que les patients sous placebo ont connu une prise de poids de 2,0lb. 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 -1,1lb et de -2,8lb, respectivement, chez les patients recevant 10mg et 20mg 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.

Carcinogénèse et mutagenèse, reproduction et tératologie

Voir la rubrique **Toxicologie, Études de cancérogénicité, Études sur la reproduction et la tératologie** et **Études sur la mutagénicité** pour une analyse des données obtenues chez l'animal.

Potentiel de dépendance

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important. 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. 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.

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 *d*-amphétamine à libération immédiate (100mg et 40mg respectivement) à des personnes ayant des antécédents d'abus de médicaments a montré que le dimésylate de lisdexamfétamine à 100mg entraînait des réponses subjectives aux échelles « effets agréables du médicament » (paramètre d'évaluation principal) qui étaient significativement plus faibles que celles associées à la *d*-amphétamine à libération immédiate à 40mg. Cependant, l'administration orale de 150mg 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 40mg de *d*-amphétamine à libération immédiate et de 200mg de diéthylpropion.

L'administration intraveineuse de 50mg 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 20mg de *d*-amphétamine par voie intraveineuse a produit des réponses subjectives positives et significatives sur ces échelles.

Psychiatrique

Antécédents de psychose

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

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 usuelles. 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 (voir également la rubrique **Contre-indications**). 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 3 482 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.

Neurologique

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.

Ophtalmologique

Des troubles de l'accommodation et une vision brouillée ont été signalés chez les patients traités par des stimulants (voir la rubrique **Contre-indications**).

Vasculaire

Vasculopathie périphérique, incluant le phénomène de Raynaud

Les stimulants, comme VYVANSE, 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., orienter le patient vers un rhumatologue).

Populations particulières

Femmes enceintes

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

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-œsophagienne et d'imperforation de l'anus (syndrome VATER) chez un bébé dont la mère avait pris du sulfate de *d*-amphétamine et de la lovastatine pendant le premier trimestre de la grossesse.

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

Effets non tératogènes

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.

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

Femmes qui allaitent

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.

Pédiatrie

TDAH

Les amphétamines ne sont pas recommandées chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de TDAH. Les effets à long terme des amphétamines chez les enfants n'ont pas été établis (voir les rubriques **Mises en garde et précautions**, **Arrêt de la croissance** et **Toxicologie, Effets sur la croissance**).

HB

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale

En raison d'une diminution de la clairance chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à <30 mL/min/1,73m²), la dose maximale ne doit pas dépasser 50mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir les rubriques **Posologie et administration; Mode d'action et pharmacologie clinique, Populations particulières et états pathologiques**).

La lisdexamfétamine et la *d*-amphétamine ne sont pas dialysables.

Effets sur la capacité de faire fonctionner des machines ou un véhicule

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé sa mise en marché, VYVANSE 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 qui sont présentés dans la présente section 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 observés lors du traitement par VYVANSE 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 VYVANSE 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 temps⁸.

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

Neuf pour cent (20/218) des enfants âgés de 6 à 12 ans ont cessé de prendre VYVANSE 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 VYVANSE 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%).

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 VYVANSE ont abandonné leur traitement en raison d'effets indésirables comparativement à 1% (1/77) des sujets du groupe placebo. 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 et considérés comme étant liés au médicament.

Au cours de l'essai clinique contrôlé mené chez des adultes, 6% (21/358) des patients ont cessé de prendre VYVANSE 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 actif 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%).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques contrôlés sur le TDAH chez au moins 1% des enfants (âgés de 6 à 12 ans), des adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et des adultes traités par VYVANSE et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo sont présentés dans les [Tableau 1](#) à [Tableau 3](#).

L'essai clinique chez les enfants était une étude multicentrique de phase 3 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 VYVANSE 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. 54,1% de ces effets indésirables sont survenus au cours de la première semaine

de traitement par VYVANSE; tous les patients recevant un traitement actif prenaient à ce moment VYVANSE à raison de 30mg.

Trois cent quatorze (314) adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH ont participé à une étude multicentrique de phase 3 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 de VYVANSE. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 5,0\%$) lors du traitement par VYVANSE 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 incidence a généralement diminué avec le temps malgré l'augmentation obligatoire de la dose.

Quatre cent vingt (420) adultes atteints de TDAH ont pris part à une étude multicentrique de phase 3 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 de VYVANSE. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 5,0\%$) lors du traitement par VYVANSE 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 incidence a généralement diminué avec le temps malgré l'augmentation obligatoire de la dose.

On a observé une élévation modeste de la fréquence cardiaque lors de l'emploi de VYVANSE. 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.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1% des enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH recevant VYVANSE au cours d'un essai clinique de 4 semaines			
Appareil ou système	Terme privilégié	VYVANSE (n=218)	Placebo (n=72)
Épreuves	Perte de poids	9%	1%
Gastro-intestinal	Douleur abdominale haute	12%	6%
	Vomissements	9%	4%
	Nausées	6%	3%
	Sécheresse buccale	5%	0%
Métabolisme et nutrition	Diminution de l'appétit	39%	4%
	Anorexie	2%	0%
Peau et tissu sous-cutané	Éruption cutanée	3%	0%
Psychiatrique	Insomnie	19%	3%
	Irritabilité	10%	0%
	Insomnie d'endormissement	4%	0%
	Labilité émotionnelle	3%	0%
	Tic	2%	0%
	Symptômes obsessionnels compulsifs	1 %	0%
	Agitation	1%	0%
	Agressivité	1%	0%
Système nerveux	Céphalées	12%	10%
	Étourdissements	5%	0%
	Somnolence	2%	1%
	Hyperactivité psychomotrice	1%	0%
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Pyrexie	2%	1%

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par VYVANSE 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 peu courants du médicament (signalés chez $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ des enfants atteints de TDAH traités par VYVANSE) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux : dyspnée

Cardiaque : palpitations, tachycardie

Épreuves : augmentation de la tension artérielle

Gastro-intestinal : diarrhée

Oculaire : mydriase, vision brouillée

Psychiatrique : dépression, dysphorie, logorrhée

Système immunitaire : hypersensibilité

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : nervosité

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1% des adolescents atteints de TDAH (âgés de 13 à 17 ans) recevant VYVANSE au cours d'un essai clinique de 4 semaines			
Appareil ou système	Terme privilégié	VYVANSE (n=233)	Placebo (n=77)
Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux	Dyspnée	1%	0%
Cardiaque	Palpitations	2%	1%
Épreuves	Perte de poids	9%	0%
	Augmentation de la tension artérielle	1%	0%
Gastro-intestinal	Sécheresse buccale	4%	1%
	Nausées	4%	3%
Métabolisme et nutrition	Diminution de l'appétit	34%	3%
	Anorexie	2%	0%
Psychiatrique	Insomnie	11%	4%
	Irritabilité	7%	4%
	Insomnie d'endormissement	3%	0%
	Labilité émotionnelle	1%	0%
Système nerveux	Céphalées	15%	13%
	Tremblements	2%	0%
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue	4%	3%

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par VYVANSE 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 peu courants du médicament (signalés chez $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ des adolescents atteints de TDAH traités par VYVANSE) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

Cardiaque : tachycardie

Gastro-intestinal : douleur abdominale haute

Peau et tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire

Psychiatrique : agressivité, anxiété, dermatillomanie, impatience motrice

Système nerveux : hyperactivité psychomotrice, somnolence

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

Seins et appareil reproducteur : dysfonction érectile

Tableau 3 : Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 1% des adultes atteints de TDAH recevant VYVANSE au cours d'un essai clinique de 4 semaines			
Appareil ou système	Terme privilégié	VYVANSE (n=358)	Placebo (n=62)
Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux	Dyspnée	2%	0%
Cardiaque	Palpitations	2%	0%
	Tachycardie	1%	0%
Épreuves	Perte de poids	3%	0%
	Augmentation de la tension artérielle	3%	0%
Gastro-intestinal	Sécheresse buccale	26%	3%
	Nausées	7%	0%
	Diarrhée	7%	0%
	Douleur abdominale haute	3%	2%
Métabolisme et nutrition	Diminution de l'appétit	27%	2%
	Anorexie	5%	0%
Peau et tissu sous-cutané	Hyperhidrose	3%	0%
	Éruption cutanée	1%	0%
Psychiatrique	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%
Seins et appareil reproducteur	Dysfonction érectile	1%	0%
Système nerveux	Céphalées	21%	13%
	Tremblements	2%	0%
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Nervosité	4%	0%

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par VYVANSE 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 peu courants du médicament (signalés chez $\geq 0,1\%$ à $< 1\%$ des adultes atteints de TDAH traités par VYVANSE) au cours d'un essai clinique de 4 semaines :

Gastro-intestinal : vomissements

Oculaire : vision brouillée

Peau et tissu sous-cutané : urticaire

Psychiatrique : dépression, dermatillomanie, dysphorie, euphorie, labilité émotionnelle, tic

Système nerveux : hyperactivité psychomotrice, somnolence

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : pyrexie

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

Lors des essais menés chez les enfants et les adolescents, VYVANSE a eu un effet proportionnel à la dose sur le poids corporel des participants en 4 semaines (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Arrêt de la croissance**).

Perte de poids chez les adultes

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

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, VYVANSE a été sûr d'emploi 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.

Hyperphagie boulimique (HB)

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours du programme de développement clinique de VYVANSE dans le traitement de l'HB, 1252 patients atteints d'HB 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 observés le plus fréquemment lors de l'exposition à VYVANSE pour le traitement de l'HB 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 de VYVANSE.

Les effets indésirables survenus pendant l'exposition au médicament ont été principalement obtenus par questionnaire 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.

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement durant les essais cliniques sur l'HB

Le taux d'abandon dû à des effets indésirables était de 9% chez 1252 patients souffrant d'HB dans les 5 études. 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%).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement ayant été signalés chez au moins 2% des patients traités par VYVANSE 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'HB modérée à grave sont présentés au [Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 2% des adultes atteints d'HB recevant VYVANSE, et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo, au cours d'essais cliniques de 12 semaines](#).

Tableau 4 : Effets indésirables du médicament signalés chez au moins 2% des adultes atteints d'HB recevant VYVANSE, et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo, au cours d'essais cliniques de 12 semaines

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	VYVANSE (n=373)	Placebo (n=372)
Cardiaque	Palpitations	3%	2%
Gastro-intestinal	Sécheresse buccale	36%	7%
	Nausées	9%	6%
	Constipation	6%	1%
	Diarrhée	4%	2%
	Douleur abdominale haute	2%	0%
	Dyspepsie	2%	1%
	Vomissements	2%	1%
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Irritabilité	7%	5%
	Nervosité	6%	1%
	Fatigue	6%	5%
	Excès d'énergie	2%	0%
Épreuves	Augmentation de la fréquence cardiaque ^a	7%	1%
	Perte de poids	4%	0%
	Augmentation de la tension artérielle	3%	2%
Infections et Infestations	Urinary Tract Infection	2%	0%
	Gastroenteritis	2%	1%
Métabolisme et nutrition	Diminution de l'appétit ^b	8%	2%
Système nerveux	Céphalées	16%	9%
	Paresthésie, hypoesthésie	3%	1%
	Dysgueusie ^c	2%	1%
Psychiatrique	Insomnie ^d	20%	7%
	Anxiété	5%	1%
	Cauchemars	2%	0%
	Agitation	2%	0%
Seins et appareil reproducteur	Dysfonction érectile ^e	2%	0%
Peau et tissu sous-cutané	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 (VYVANSE n=49, placebo n=56).

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 VYVANSE ont été administrées à 988 patients. Tous les effets déclarés sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà dans le Tableau 4, 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).

Oreille et labyrinthe : *peu fréquents* : vertiges, acouphènes

Oculaire : *peu fréquents* : vision brouillée

Gastro-intestinal : *fréquents* : malaise abdominal, douleur abdominale; *peu fréquents* : vomissements post-tussifs

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

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

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : *peu fréquent* : myalgie

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

Psychiatrique : *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

Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux : *peu fréquents* : dyspnée, dyspnée d'effort

Peau et tissu sous-cutané : *peu fréquents* : éruption cutanée, alopecie, éruption cutanée prurigineuse

Vasculaire : *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 VYVANSE, ce dernier n'était pas nécessairement en cause.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Système, appareil ou organe	Terme privilégié
Cardiaque	Cardiomyopathie Palpitations
Hépatobiliaire	Hépatite éosinophilique
Oculaire	Diplopie Mydriase Vision brouillée
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Rhabdomyolyse
Peau et tissu sous-cutané	Angioedème Hyperhidrose Syndrome de Stevens-Johnson Urticaire
Psychiatrique	Agitation Agressivité Anxiété Bruxisme Comportement suicidaire Dépression Dermatillomanie Dysphorie Épisodes psychotiques Euphorie Hallucinations Logorrhée Manie Tic
Système nerveux	Crise épileptique Dysgueusie Dyskinésie Impatience motrice Somnolence Tremblements
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique
Troubles gastro-intestinaux	Constipation
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Douleur à la poitrine Fatigue
Troubles vasculaires	Phénomène de Raynaud

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 la rubrique **Mises en garde et précautions, Comportement et idées suicidaires**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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 de VYVANSE (gélules de dimésylate de lisdexamfétamine).

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

Une étude in vivo sur le dimésylate de lisdexamfétamine (70mg) 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 (200mg de caféine), CYP2D6 (30mg de dextrométhorphan), CYP2C19 (40mg d'oméprazole) et CYP3A (0,025mg/kg de midazolam) (voir la rubrique **Pharmacologie détaillée**).

Agents dont les concentrations sanguines peuvent être modifiées par VYVANSE

Guanfacine à libération prolongée : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration de guanfacine à libération prolongée (4mg) à des volontaires sains adultes en association avec VYVANSE (50mg) 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 *d*-amphétamine n'a été observé suivant l'administration concomitante de la guanfacine à libération prolongée et de VYVANSE. 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 225mg de venlafaxine (un substrat de la CYP2D6) à libération prolongée en association avec une dose de 70mg de VYVANSE 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*-déméthylvenlafaxine, 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 *d*-amphétamine n'a été observé suivant l'administration concomitante de la venlafaxine à libération prolongée et de VYVANSE. VYVANSE (*d*-amphétamine) 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 la o-déméthylvenlafaxine.

Agents et conditions qui modifient le pH urinaire et qui affectent l'excrétion urinaire et la demi-vie des amphétamines

L'acide ascorbique et d'autres agents et conditions 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

VYVANSE est contre-indiqué pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (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. Ceci 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 la rubrique **Contre-Indications**).

Agents sérotoninergiques

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme VYVANSE, 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). Il a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec VYVANSE (voir la rubrique **Surdosage**). Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a cependant été signalé lorsque VYVANSE 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 initié. VYVANSE 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 la rubrique **Contre-indications**).

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.

Agents dont les effets peuvent être potentialisés par les amphétamines

Noradrénaline : Les amphétamines renforcent les effets adrénergiques 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.

Interactions médicament-aliment

La nourriture (un repas riche en matières grasses ou du yogourt) ou le jus d'orange ne modifie pas l'aire sous la courbe (ASC) ni la concentration maximale (C_{max}) de la dextroamphétamine après l'administration par voie orale d'une dose unique de 70mg de VYVANSE en gélules chez les adultes en bonne santé. La nourriture allonge d'environ 1 heure le temps nécessaire à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) (qui passe de 3,8 heures à jeun à 4,7 heures après un repas riche en matières grasses ou à 4,8 heures après un jus d'orange). Après un jeûne de 8 heures, l'ASC de la dextroamphétamine obtenue après l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine en solution était équivalente à celle observée après l'administration du médicament sous forme de gélules.

Effets du médicament sur les essais 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Risques cardiovasculaires

VYVANSE 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 la rubrique **Contre-indications**). La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées chez tous les patients traités par VYVANSE (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire**).

VYVANSE 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'HB (voir les rubriques **Contre-indications** et **Mises en garde et précautions**).

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'HB 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 une HB 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.

Évaluation périodique de la santé CV

La santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par VYVANSE doit être évaluée périodiquement (voir la rubrique **Mises en garde et précautions**).

Considérations posologiques générales

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

VYVANSE peut être pris avec ou sans aliments.

Les gélules VYVANSE peuvent être avalées telles quelles ou être ouvertes, et la totalité de leur contenu vidé et mélangé dans du yogourt ou dans un verre d'eau ou de jus d'orange. Si le contenu de la gélule renferme de la poudre compactée, on peut utiliser une cuillère pour disperser la poudre dans le yogourt ou le liquide. Il faut mélanger le contenu jusqu'à dispersion complète. Le patient doit boire tout le mélange de yogourt ou de liquide immédiatement; il ne faut pas le conserver pour un usage ultérieur. L'ingrédient actif se dissout complètement une fois dispersé dans l'eau; cependant, une pellicule renfermant des ingrédients inactifs peut demeurer dans le verre ou le contenant une fois le mélange avalé. Le patient ne doit pas prendre moins d'une gélule par jour, et il ne faut pas diviser la dose d'une gélule.

La dose de VYVANSE doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse thérapeutiques du patient. Le traitement par VYVANSE 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/1,73m²), la dose maximale ne doit pas dépasser 50mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Populations particulières; Mode d'action et pharmacologie clinique, Populations particulières et états pathologiques**).

Posologie recommandée et modification posologique

Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)

Traitement du TDAH (enfants, adolescents et adultes)

VYVANSE ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 6 ans.

La dose initiale usuelle est de 30mg, 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 VYVANSE 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 20mg, 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 10mg ou de 20mg à intervalles d'environ une semaine.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60mg/jour. Au cours des essais cliniques, des doses jusqu'à 70mg/jour se sont révélées efficaces, mais aucun bienfait additionnel n'a été démontré à des doses supérieures à 30mg/jour, et les effets indésirables et les abandons du traitement étaient plus fréquents à des doses élevées. VYVANSE n'a pas fait l'objet d'études à des doses supérieures à 70mg/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 de VYVANSE n'a pas été étudiée chez les adultes de plus de 55 ans (voir la rubrique **Mode d'action et pharmacologie clinique**).

Emploi prolongé

Le TDAH peut nécessiter un traitement médicamenteux de longue durée. L'efficacité de VYVANSE pour maintenir le contrôle 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 VYVANSE. L'efficacité de VYVANSE 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 VYVANSE. Les sujets affectés à VYVANSE 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 la rubrique **Essais cliniques**).

L'efficacité de VYVANSE 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 de VYVANSE a été évaluée pendant une période allant jusqu'à 7 semaines.

Les médecins qui choisissent de prescrire VYVANSE 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.

Hyperphagie boulimique (HB)

Traitement de l'HB modérée à grave (adultes)

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

VYVANSE n'a pas été étudié chez les enfants (de moins de 18 ans) atteints d'HB; son emploi n'est donc pas recommandé chez ces patients. VYVANSE 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, VYVANSE 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 la rubrique **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire**).

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.

Les principales manifestations d'un surdosage aigu d'amphétamines sont les suivantes: impatience motrice, 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.

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.

Il faudrait tenir compte de la durée d'action prolongée de VYVANSE lors du traitement des patients ayant pris une surdose.

La lisdexamfétamine et la *d*-amphétamine ne sont pas dialysables.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le dimésylate de lisdexamfétamine est un promédicament de la *d*-amphétamine. Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques dotées d'une activité stimulante sur le système nerveux central (SNC); elles ne 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 noradrénaline et de la dopamine in vitro. Leur mode d'action thérapeutique en présence du TDAH est inconnu.

Pharmacocinétique

Des études portant sur la pharmacocinétique de la *d*-amphétamine (après l'administration par voie orale de dimésylate de lisdexamfétamine) ont été menées chez des adultes en bonne santé et des enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH.

Absorption

Le dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale est rapidement absorbé dans le tractus gastrointestinal.

Mesuré chez 18 enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH à jeun depuis la veille (8 heures), le $T_{\max}$ de la *d*-amphétamine après l'administration par voie orale d'une dose unique de 30mg, de 50mg ou de 70mg de dimésylate de lisdexamfétamine était d'environ 3,5 heures. Le $T_{\max}$ du

dimésylate de lisdexamfétamine s'établissait à environ 1 heure. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de VYVANSE en gélules, il a été établi que les propriétés pharmacocinétiques de la *d*-amphétamine sont linéaires chez les enfants âgés de 6 à 12 ans aux doses allant de 30mg à 70mg, et chez les adultes aux doses allant de 50mg à la dose supratherapeutique de 150mg.

La nourriture (un repas riche en matières grasses ou du yogourt) ou le jus d'orange ne modifient pas l'ASC ni la concentration maximale ($C_{\max}$) de la *d*-amphétamine après l'administration par voie orale d'une dose unique de 70mg de VYVANSE en gélules chez les adultes en bonne santé. La nourriture allonge d'environ 1 heure le $T_{\max}$ (qui passe de 3,8 heures à jeun à 4,7 heures après un repas riche en matières grasses ou à 4,8 heures après un jus d'orange). Après un jeûne de 8 heures, l'ASC de la *d*-amphétamine obtenue après l'administration orale de dimésylate de lisdexamfétamine en solution était équivalente à celle observée après l'administration du médicament sous forme de gélules intactes.

L'ASC et la $C_{\max}$ normalisées en fonction du poids et de la dose étaient respectivement de 22% et de 12% inférieures chez les femmes adultes par rapport aux hommes adultes, le 7^e jour suivant l'administration de 70mg/jour de lisdexamfétamine pendant 7 jours. 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 à 70mg.

Distribution

Aucune accumulation de *d*-amphétamine, 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.

Métabolisme

Le dimésylate de lisdexamfétamine est hydrolysé dans le sang en *d*-amphétamine, 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 de l'anneau benzène pour former de la 4-hydroxyamphétamine ou sur la chaîne latérale des carbones- α ou β 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-hydroxy-amphétamine. Comme la CYP2D6 est génétiquement polymorphe, des variations du métabolisme de l'amphétamine au sein de la population sont possibles.

Excrétion

Après l'administration orale d'une dose de 70mg 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.

Populations particulières et états pathologiques

Âge

La pharmacocinétique de la *d*-amphétamine 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.

Lors d'une étude menée chez 47 sujets âgés de 55 ans et plus, la clairance de l'amphétamine a été d'environ 0,7L/h/kg chez les sujets âgés de 55 à 74 ans et de 0,55L/h/kg chez ceux de 75 ans et plus, soit légèrement inférieure à celle observée chez les adultes plus jeunes (environ 1L/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 systémique à la *d*-amphétamine est comparable chez les hommes et les femmes ayant reçu la même dose (mg/kg).

Race

Aucune étude systématique n'a été menée quant à l'effet de la race sur la pharmacocinétique.

Insuffisance rénale

Dans une étude portant sur la pharmacocinétique de la lisdexamfétamine chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou altérée, la clairance de la *d*-amphétamine a été réduite de 0,7L/h/kg chez les sujets normaux à 0,4L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à <30mL/min/1,73m²) (voir les rubriques **Mises en garde et précautions**, **Populations particulières**; **Posologie et administration**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VYVANSE doit être remis dans un contenant étanche et résistant à la lumière, tel que décrit dans la pharmacopée des États-Unis (USP).

Conserver à 25°C (77°F). Écarts permis entre 15 et 30°C (de 59 à 86°F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VYVANSE est conçu sous forme de gélule destinée à l'administration orale unique quotidienne.

Les gélules VYVANSE renferment 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg et 70mg de dimésylate de lisdexamfétamine. Le tableau ci-dessous indique l'équivalence en *d*-amphétamine sous forme de base.

Dimésylate de lisdexamfétamine	10mg	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg
Équivalence en <i>d</i> -amphétamine sous forme de base	3,0mg	5,9mg	8,9mg	11,9mg	14,8mg	17,8mg	20,8mg

Les gélules VYVANSE renferment les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. L'enveloppe des gélules se compose d'encre comestible, de gélatine, de dioxyde de titane (E171) et d'au moins un des ingrédients suivants : jaune FD et C n°6 (E110), bleu FD et C n°1 (E133), rouge FD et C n°3 (E127), oxyde de fer noir FDA/E172, oxyde de fer jaune FDA/E172.

Gélule VYVANSE dosée à 10mg : corps rose/coiffe rose (inscription S489 10mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 20mg : corps ivoire/coiffe ivoire (inscription S489 20mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 30mg : corps blanc/coiffe orange (inscription S489 30mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 40mg : corps blanc/coiffe bleu-vert (inscription S489 40mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 50mg : corps blanc/coiffe bleue (inscription S489 50mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 60mg : corps bleu aqua/coiffe bleu aqua (inscription S489 60mg), flacons de 100.

Gélule VYVANSE dosée à 70mg : corps bleu/coiffe orange (inscription S489 70mg), flacons de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

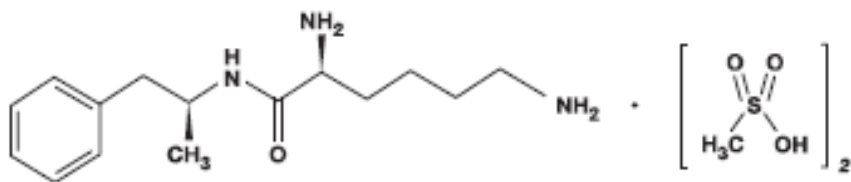
Substance pharmaceutique

Nom propre : dimésylate de lisdexamfétamine

Nom chimique :
diméthanesulfonate de (2*S*)-2,6-diamino-*N*-[(1*S*)-1-méthyl-2-phényléthyl]hexanamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :
 $C_{15}H_{25}N_3O \cdot (CH_4O_3S)_2$ 455,60

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé très soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité – Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 5 : 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'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
NRP104.301	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 30mg, de 50mg ou de 70mg de VYVANSE ou un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 4 semaines.	n=285	9,0 ans (6-12)	Masculin : 69,1% Féminin : 30,9%

Tableau 5 : 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'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
NRP104.201	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 hyperactivité-impulsivité)	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 d'amphétamine en gélules à libération prolongée (10, 20 ou 30mg), de VYVANSE (30, 50 ou 70mg) ou d'un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 1 semaine chacun.	n=50	9,1 ans (6-12)	Masculin : 62% Féminin : 38%

Tableau 5 : 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'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
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 VYVANSE (30, 50 ou 70mg/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 ont reçu VYVANSE à une dose de 30mg pendant la première semaine. La dose des sujets ayant été affectés aux groupes à 50 et à 70mg a été augmentée par paliers de 20mg par semaine jusqu'à ce qu'ils aient atteint la bonne dose.	n=310	14,6 ans (13-17)	Masculin : 70,3% Féminin : 29,7%

Tableau 5 : 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'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
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 (VYVANSE) et dans le groupe placebo, respectivement, pour recevoir chaque matin une dose quotidienne pendant 4 semaines. Tous les patients des groupes VYVANSE ont amorcé le traitement à une dose de 30mg/jour. La dose des sujets du groupe à 70mg a été augmentée de façon graduelle pendant 2 semaines et celle du groupe à 50mg, pendant 1 semaine. Les patients du groupe à 30mg ont commencé à recevoir cette dose dès la première semaine de traitement et ont continué de la recevoir durant toute l'étude.	n=420	35,1 ans (18-55)	Masculin : 54,3% Féminin : 45,7%

Résultats d'étude (TDAH)

Enfants atteints de TDAH

Tableau 6 : 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	Amélioration significative du comportement à la fin de l'étude dans tous les groupes de traitement actif. Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* 30mg : -21,8 (1,60) 50mg : -23,4 (1,56) 70mg : -26,7 (1,54) Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %[†]) -15,58 (-20,78; -10,38) $p < 0,0001$ -17,21 (-22,33; -12,08) $p < 0,0001$ -20,49 (-25,63; -15,36) $p < 0,0001$	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* -6,2 (1,56)

* 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 VYVANSE comparativement au groupe placebo (Tableau 6). Les parents d'enfants du groupe VYVANSE (d'après l'échelle CPRS [*Conners' Parent Rating Scale*]) ont signalé une amélioration importante du comportement pendant la journée à environ 10h, 14h et 18h comparativement au groupe placebo.

Tableau 7 : 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-deportment</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) Différence entre les variations moyennes (moindres carrés) (IC à 95%) de VYVANSE par rapport au placebo : -0,9 (-1,1, -0,7)* Différence entre les variations moyennes (moindres carrés) (IC à 95%) de VYVANSE par rapport aux gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée : -0,1 (-0,3, 0,1)	Variation moyenne (moindres carrés (e.-t.) Sels mixtes d'amphétamine en gélules à libération prolongée (10mg, 20mg et 30mg regroupés) : 0,8 (0,1) Placebo : 1,7 (0,1) 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)*

* $p < 0,0001$ (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 VYVANSE comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 7](#)).

Les résultats des paramètres d'efficacité secondaires (SKAMP-Attention, CGI-I [*Clinical Global Impression-Improvement Scale*], nombre de problèmes mathématiques tentés [PERMP-A] et nombre de problèmes mathématiques correctement résolus [PERMP-C]) corroborent ceux du principal paramètre d'efficacité. D'après les scores obtenus à l'échelle CGI-I, VYVANSE 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 VYVANSE (30, 50 et 70mg), les patients ont été répartis au hasard pour continuer de prendre VYVANSE 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-Depoement*) 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 VYVANSE par comparaison à ceux qui ont reçu le placebo.

Adolescents atteints de TDAH

Tableau 8 : 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 l'échelle ADHD-RS (<i>ADHD Rating Scale</i>) par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral (<i>Full Analysis Set</i>)	À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée dans tous les groupes VYVANSE comparativement au placebo. Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* 30mg : -18,3 (1,25) 50mg : -21,1 (1,28) 70mg : -20,7 (1,25) Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95%†) -5,5 (-9,7, -1,3) $p=0,0056$ -8,3 (-12,5, -4,1) $p<0,0001$ -7,9 (-12,1, -3,8) $p<0,0001$	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 VYVANSE comparativement au placebo ([Tableau 8](#)). 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 VYVANSE, 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 VYVANSE 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 VYVANSE et le groupe placebo quant à la variation moyenne de ces scores par rapport au début de l'étude, indiquant que VYVANSE 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 VYVANSE 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 VYVANSE (30, 50 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 de traitement par VYVANSE comparativement au groupe placebo ([Tableau 9](#)). 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 9 : 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 (<i>Full Analysis Set</i>)	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 corrigée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %) -18,6 (-21,5; -15,7) $p < 0,001$	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* -5,7 (1,13)

* 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 VYVANSE)

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'Analyse de l'ensemble de la population (*Full Analysis Set*) 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 VYVANSE 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 ≤ 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 VYVANSE à la dose initiale ($n=78$) ou recevoir un placebo ($n=79$) pendant la phase à double insu de 6 semaines. 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 VYVANSE (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^e semaine suivant la répartition aléatoire.

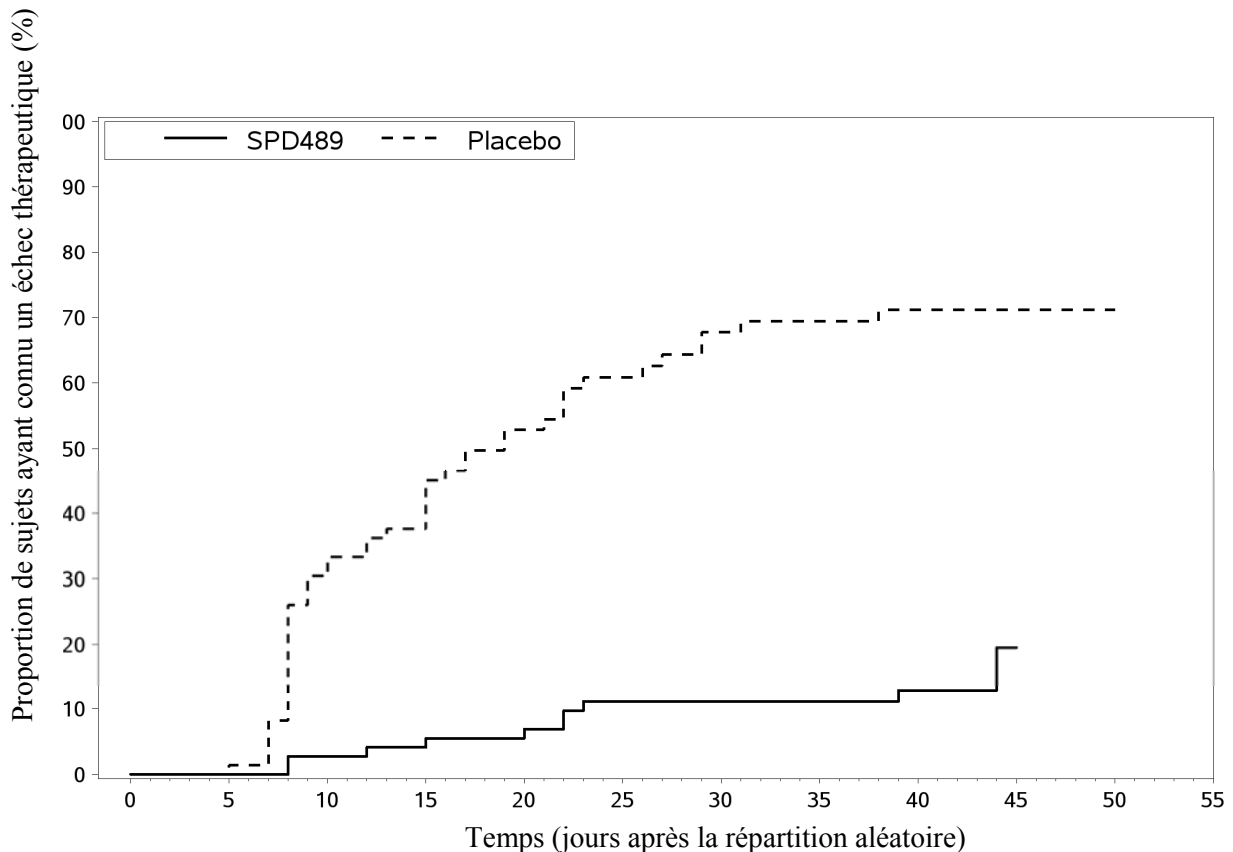


Figure 1 : Estimation de la proportion de patients ayant connu un échec thérapeutique selon la méthode statistique de Kaplan-Meier (enfants et adolescents)

Adultes atteints de TDAH

Tableau 10 : 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	À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée dans tous les groupes VYVANSE. Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* 30mg : -16,2 (1,06) 50mg : -17,4 (1,05) 70mg : -18,6 (1,03) Comparaison (différence ajustée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95%†) -8,04 (-12,14, -3,95) $p<0,0001$ -9,16 (-13,25, -5,08) $p<0,0001$ -10,41 (-14,49, -6,33) $p<0,0001$	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* -8,2 (1,43)

* 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 VYVANSE comparativement au groupe placebo (Tableau 10).

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 VYVANSE permet une amélioration significative comparativement au placebo.

Étude en environnement de travail d'adultes

Une deuxième étude multicentrique et contrôlée par placebo a été menée à double insu avec répartition aléatoire et permutation dans un environnement de travail d'adultes ($n=142$), menée sur VYVANSE dans une classe-laboratoire modifiée pour simuler un environnement de travail, qui répondaient aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV-TR. À la suite d'une période d'optimisation de la dose de VYVANSE (30, 50 et 70mg) en mode ouvert d'une durée de 4 semaines, les patients ont été répartis au hasard pour continuer de prendre VYVANSE 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 VYVANSE 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 VYVANSE 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 VYVANSE ont amélioré leur score à l'échelle CGI-I que de patients sous placebo.

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 VYVANSE)

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 VYVANSE et avoir obtenu une réponse au traitement définie par un score ≤ 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^e 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 VYVANSE à la dose qu'ils prenaient initialement (n=56), soit un placebo (n=60). L'efficacité de VYVANSE 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.

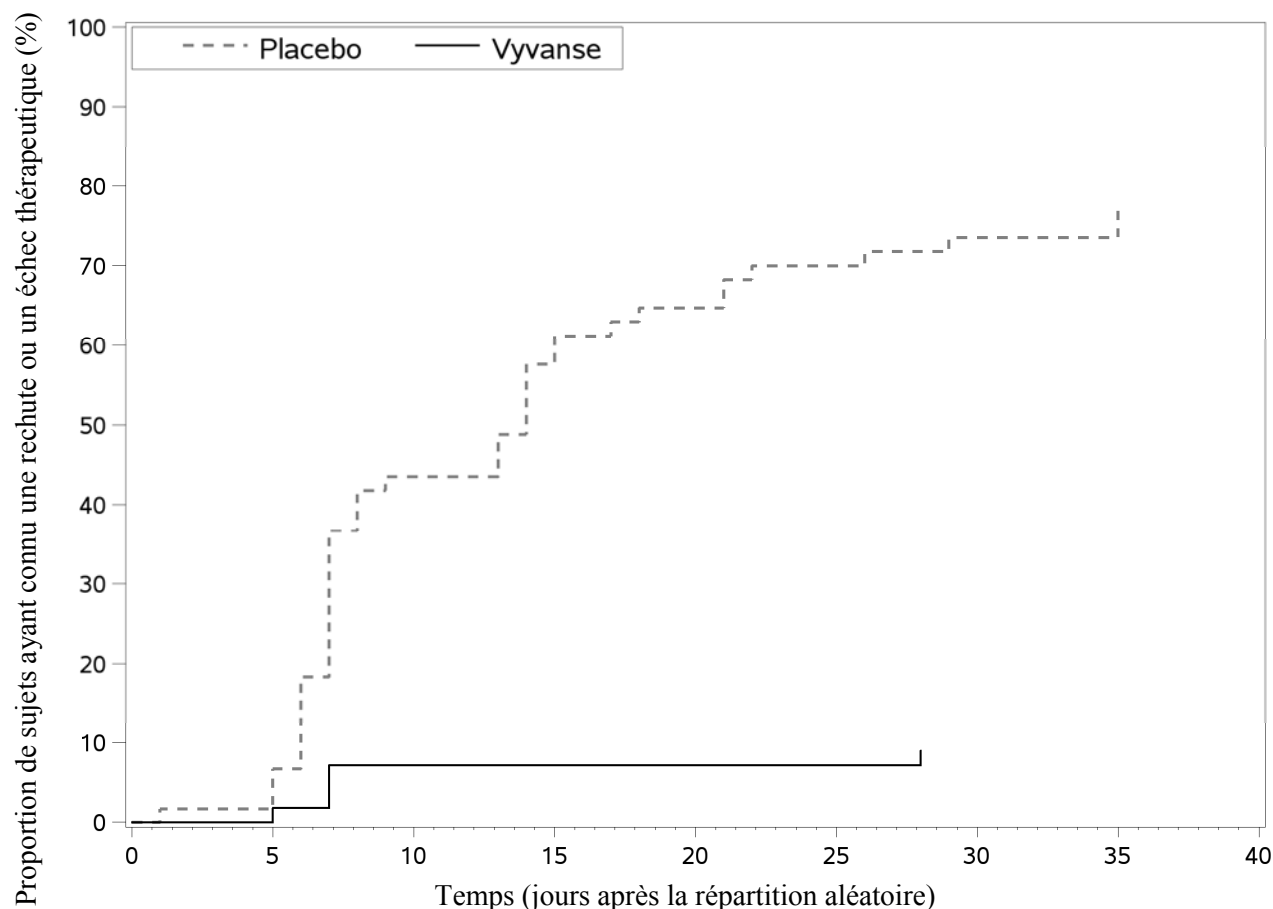


Figure 2 : Estimation de la proportion de patients ayant connu un échec thérapeutique selon la méthode statistique de Kaplan-Meier (adultes)

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 ≥ 28 à l'échelle ADHD-RS destinée aux adultes au moment de la visite initiale. Entre le début et la 10^e 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 VYVANSE 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.

Hyperphagie boulimique (HB)

Résultats d'étude (HB)

L'efficacité de VYVANSE dans le traitement de l'HB 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'HB modérée à grave (étude SPD489-343 : N=374; étude SPD489-344 : N=350). Le diagnostic d'HB était confirmé au moyen des critères du DSM-IV. L'HB était considérée modérée 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*] ≥ 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 motifs 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'HB pouvaient être poursuivis s'ils avaient débuté ≥ 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 VYVANSE) recevaient une psychothérapie contre l'HB 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 à VYVANSE ont reçu le médicament à raison de 30mg/jour pendant 1 semaine, puis de 50mg/jour. La dose pouvait être portée à 70mg/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 VYVANSE que chez les témoins, dans une étude comme dans l'autre.

Tableau 11 Résumé des principaux résultats sur l'efficacité dans l'HB				
Numéro d'étude	Groupe de traitement	Paramètre d'efficacité principal : Présence d'hyperphagie – n ^{bre} de jours/semaine à la 12 ^e semaine		
		Valeur initiale moyenne (é.-t.)	Variation moyenne (MC) de la valeur initiale (e.-t.)	Différence – médicament moins placebo ^a (IC à 95%)
SPD489-343	VYVANSE (50 ou 70mg/jour)*	4,79 (1,27)	-3,87 (0,12)	-1,35 (-1,70, -1,01)
	Placebo	4,60 (1,21)	-2,51 (0,13)	--
SPD489-344	VYVANSE (50 ou 70mg/jour)*	4,66 (1,27)	-3,92 (0,14)	-1,66 (-2,04, -1,28)
	Placebo	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 VYVANSE 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 VYVANSE.

Étude d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire

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

Les motifs 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'HB 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 30mg/jour pendant 1 semaine, puis de 50mg/jour. La dose pouvait être portée à 70mg/jour selon la tolérance et l'indication clinique. Si, à la fin de la 3^e semaine d'optimisation de la dose, la dose de 70mg n'était pas tolérée, elle pouvait être ramenée à 50mg; 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 VYVANSE (n=137) à la dose optimisée qu'ils recevaient à la fin de la phase en mode ouvert (50 ou 70mg/jour), pendant jusqu'à 26 semaines.

Les patients qui avaient répondu à VYVANSE au cours des 12 semaines de traitement en mode ouvert ont été affectés aléatoirement à la poursuite du traitement par VYVANSE 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 ≤ 1 jour/semaine pendant 4 semaines consécutives avant la visite finale de la phase de 12 semaines et que le score CGI-S était ≤ 2 lors de cette même visite. Durant la phase à double insu, on considérait qu'il y avait « rechute » lorsque l'hyperphagie était présente ≥ 2 jours/semaine pendant 2 semaines consécutives (14 jours) avant n'importe quelle visite et que le score CGI-S augmentait de ≥ 2 points par rapport au score mesuré au début de la phase d'arrêt thérapeutique à répartition aléatoire.

VYVANSE 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 VYVANSE (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 VYVANSE 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 *d*-amphétamine (100mg et 40mg respectivement) à des personnes ayant des antécédents d'abus de médicaments a montré que le dimésylate de lisdexamfétamine à 100mg entraînait des réponses subjectives aux échelles « effets agréables du médicament » (paramètre d'évaluation principal) qui étaient significativement plus faibles que celles associées à la *d*-amphétamine à libération immédiate à 40mg. Cependant, l'administration orale de 150mg 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 40mg de *d*-amphétamine à libération immédiate et de 200mg de diéthylpropion.

L'administration intraveineuse de 50mg 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 Bensedrine » qui n'étaient pas significativement différentes du placebo. L'administration d'une dose de 20mg de *d*-amphétamine par voie intraveineuse a produit des réponses subjectives positives et significatives sur ces échelles.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des épreuves de liaison ont montré que le dimésylate de lisdexamfétamine n'avait pas d'affinité pour les sites des transporteurs DAT et NET humains recombinants. Le dimésylate de lisdexamfétamine a également été mis à l'épreuve sur une série de 62 récepteurs déterminés et sites enzymatiques qui pourraient assurer la médiation d'effets indésirables. Le dimésylate de lisdexamfétamine ne s'est lié de façon significative à aucun de ces sites.

Lors d'études de pharmacodynamie, les effets du dimésylate de lisdexamfétamine administré par voie orale étaient généralement comparables à ceux de la *d*-amphétamine. Ces études ont permis de montrer que comparativement aux résultats obtenus avec une dose équivalente de sulfate d'amphétamine, l'ampleur totale de l'effet pharmacologique du dimésylate de lisdexamfétamine (augmentation de l'activité locomotrice) avec le temps était accrue alors que l'apparition de l'effet était retardée. Cette apparition retardée concorde avec l'hydrolyse graduelle du dimésylate de lisdexamfétamine permettant la libération de *d*-amphétamine. L'administration parentérale (intraveineuse ou intranasale) du dimésylate de lisdexamfétamine a entraîné un effet pharmacologique minimal comparativement à celui obtenu après l'administration d'une dose équivalente de sulfate de *d*-amphétamine.

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 *d*-amphétamine a révélé que la biodisponibilité (ASC) de la *d*-amphétamine issue du promédicament était approximativement équivalente à celle du sulfate de *d*-amphétamine 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 *d*-amphétamine issue du dimésylate de lisdexamfétamine étaient considérablement plus faibles que celles du sulfate de *d*-amphétamine.

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 *d*-amphétamine. Lorsqu'il est administré par voie parentérale, le dimésylate de lisdexamfétamine entraîne une libération retardée et graduelle de la *d*-amphétamine et l'atteinte de concentrations maximales considérablement moindres que la *d*-amphétamine 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, 2D6 et 3A4 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 *d*-amphétamine 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 radiomarqué 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.

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

Chez le rat, la dose létale à 50% (DL₅₀) du dichlorhydrate de lisdexamfétamine s'établissait à >1000mg/kg. Le dichlorhydrate de lisdexamfétamine montre une teneur en *d*-amphétamine de 39,9%. D'après cette valeur, la DL₅₀ serait équivalente à >399mg/kg de *d*-amphétamine ou à >548mg/kg de sulfate de *d*-amphétamine. Par conséquent, le dichlorhydrate de lisdexamfétamine est environ 5 fois moins mortel lorsqu'il est administré par voie orale que le sulfate de *d*-amphétamine (DL₅₀ de 96,8mg/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 80mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine ou 16mg/kg/jour de sulfate de *d*-amphétamine. 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 *d*-amphétamine. 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 40mg/kg/jour) ou du sulfate de *d*-amphétamine (8 et 16mg/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 12mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine ou 2,4mg/kg/jour de sulfate de *d*-amphétamine. 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 *d*-amphétamine. Les effets pharmacologiques exercés par la dose intermédiaire de dimésylate de lisdexamfétamine étaient semblables à ceux d'une dose équimolaire de sulfate de *d*-amphétamine.

Des études sur la toxicité ont été menées chez de jeunes rats (ayant reçu 4, 10 et 40mg/kg/jour de dimésylate de lisdexamfétamine) et de jeunes chiens (ayant reçu 2, 5 et 12mg/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.

Études de cancérogénicité

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

Aucune preuve de cancérogénicité 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 30mg/kg/jour chez des souris mâles, de 19mg/kg/jour chez des souris femelles et de 5mg/kg/jour chez des rats mâles et femelles.

Études sur la reproduction et la tératologie

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 120mg/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 60mg/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 70mg/jour recommandée chez l'être humain dans le traitement de l'HB, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle. Les amphétamines (rapport d'énantiomères des formes *d*- et *l*- de 3 :1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20mg/kg/jour.

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

Études sur la 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⁺ de lymphome de souris.

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 *d*-amphétamine, 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.

Effets sur la croissance

Une étude au cours de laquelle de jeunes rats ont reçu des doses de 4, de 10 ou de 40mg/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 60mg/jour recommandée chez l'être humain dans le traitement du TDAH, en fonction de la dose exprimée en mg par m² 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^e 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 12mg/kg/jour; doses environ 0,5 fois, 1,3 fois et 3,2 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée de 60mg chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle). Cet effet a été partiellement ou complètement renversé pendant une période de repos thérapeutique de 4 semaines.

RÉFÉRENCES

1. Biederman J, Krishnan M, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007 Mar;29(3) :450-63.
2. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD : a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov 1;62(9) :970-6.
3. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Oct;36(10 suppl) : 85S-121S.
4. Jasinski DR, Krishnan S. Human Pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate : abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4) :410-8.
5. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Dec; 56(12) :1073-86.
6. NIH Consensus Statement. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 1998 Nov;16(2) :1-37.
7. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. CK Publishing, Irvine, CA. 1992; pp 64-9.
8. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline : Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001 Oct 4;108(4) :1033-44.
9. Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6) :649-62.
10. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009 Jun;23(4) :419-27.
11. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolesc Psychiatry and Ment Health*. 2009 Jun 9; 3(1) :17.
12. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Jun 24;6 :317-27.
13. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9) :1364-73.
14. Haffey MB, Buckwalter M, Zhang P, Homolka R, Martin P, Lasseter KC, Ermer JC. Effects of omeprazole on the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and extended-release mixed amphetamine salts in adults. *Postgrad Med*. 2009 Sep;121(5) :11-9.

15. Weisler R, Young J, Mattingly G, Gao J, Squires L, and Adler L, on behalf of the 304 Study Group. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr.* 2009 Oct;14(10) :573-85.
16. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J, for 316 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct.* 2010 Jun 24;6(34) :1-14.
17. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell C, and Squires L. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : Randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry* 2012 Jul;73(7) :977-83.
18. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Lyne A, and Squires L. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct;23(10):1208-18.
19. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Dauphin M, Higgins N, Lyne A, Gasior M, Squires L. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2014 Jun;53(6):647-57.e1.
20. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, Weisler RH. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2013 Jul;74(7):694-702.
21. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, et al. Lisdexamfetamine dimesylate for adults with moderate to severe binge eating disorder: results of two pivotal phase 3 randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:1251-60.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



Gélules de dimésylate de lisdexamfétamine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VYVANSE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VYVANSE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

VYVANSE est un stimulant du système nerveux central vendu sur ordonnance, qui doit être utilisé uniquement pour :

- le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH). VYVANSE peut faire partie du traitement global du TDAH chez un patient. Le médecin peut également recommander le recours à des services de consultation psychologique ou à une autre thérapie pour vous ou votre enfant.
- le traitement de l'hyperphagie boulimique (HB) modérée à grave chez les adultes.

Hyperphagie boulimique : L'emploi d'autres stimulants comme produit amaigrissant a été associé à de graves problèmes cardiaques. On ignore si VYVANSE est une option sûre et efficace pour favoriser la perte de poids.

Les effets de ce médicament :

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

Le dimésylate de lisdexamfétamine, l'ingrédient médicamenteux de VYVANSE, aide à accroître le niveau d'attention (y compris la capacité de suivre des consignes et d'accomplir une tâche) et à réduire le niveau d'impulsivité et d'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

Hyperphagie boulimique (HB) :

Le dimésylate de lisdexamfétamine, l'ingrédient médicamenteux de VYVANSE, peut aider à réduire le nombre de jours d'accès boulimique chez les adultes atteints d'HB.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas ou votre enfant ne devrait pas prendre VYVANSE si l'une des situations suivantes s'applique :

- allergie aux amphétamines ou à tout autre ingrédient de VYVANSE ou de son contenant
- sensibilité, allergie ou antécédents de réaction à d'autres médicaments stimulants

- artériosclérose à un stade avancé (durcissement des artères)
- maladie cardiaque symptomatique
- hypertension (haute pression) modérée à sévère
- états d'agitation
- glaucome (maladie des yeux)
- hyperthyroïdie (troubles de la glande thyroïde)
- prise de médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours
- problèmes passés d'abus de drogues ou de médicaments
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. VYVANSE passe dans le lait maternel.

VYVANSE n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH; ce produit ne doit donc pas être utilisé chez les patients de ce groupe d'âge.

L'emploi de VYVANSE n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'HB; ce produit ne doit donc pas être utilisé chez les patients de ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicamenteux est :

Dimésylate de lisdexamfétamine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. L'enveloppe des gélules se compose d'encre comestible, de gélatine, de dioxyde de titane (E171) et d'au moins un des ingrédients suivants : jaune FD et C n°6 (E133), bleu FD et C n°1 (E110), rouge FD et C n°3 (E127), oxyde de fer noir FDA/E172, oxyde de fer jaune FDA/E172.

Les formes posologiques sont :

Gélules dosées à 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg et 70mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

VYVANSE est associé à un risque d'usage abusif ou inapproprié et de dépendance (voir également la rubrique **Usage abusif et dépendance** ci-dessous).

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments tel que VYVANSE :

1. Troubles cardiaques :

- **Mort subite chez des patients souffrant d'une maladie du cœur ou d'anomalies cardiaques**
- **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

médicaments utilisés dans le traitement du TDAH chez des enfants/adolescents souffrant d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves puissent en soi comporter un risque accru de mort subite, VYVANSE ne doit pas, en général, être prescrit aux patients que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurales, d'une maladie du muscle cardiaque, de graves anomalies du rythme cardiaque ou d'une autre grave maladie du cœur.

Hyperphagie boulimique : Le risque de problème cardiaque pourrait être plus élevé chez les patients en surpoids ou obèses.

Informez le médecin si vous souffrez ou votre enfant souffre d'une maladie du cœur, d'anomalies cardiaques, de haute pression ou s'il y a des antécédents de tels problèmes dans votre famille. Le médecin voudra peut-être vérifier soigneusement votre état de santé cardiaque ou celui de votre enfant, avant d'entreprendre le traitement par VYVANSE. Il se pourrait que le médecin veuille surveiller régulièrement votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque ou celles de votre enfant, pendant le traitement par VYVANSE.

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

2. Troubles mentaux (psychiatriques) :

- **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, suicide)**
- **Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire, caractérisé par des sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes de manie (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition) en alternance avec des périodes de dépression (sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir)**
- **Apparition ou aggravation d'un comportement agressif ou hostile**
- **Apparition de symptômes psychotiques (p. ex., entendre des voix, croire à 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 troubles mentaux pourrait être plus susceptible de se produire si vous ou votre enfant présentez des troubles mentaux, connus ou non. Informez le médecin de tout trouble mental dont vous êtes atteint(e) ou votre enfant est atteint 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 faire du tort à eux-mêmes ou à autrui. 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 VYVANSE. **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'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas.**

Appelez le médecin immédiatement si vous présentez ou si votre enfant présente de nouveaux symptômes mentaux ou une aggravation de ce type de symptômes pendant le traitement par VYVANSE, en particulier s'il s'agit des symptômes suivants : avoir des visions ou entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas ou être suspicieux.

VYVANSE pourrait ne pas vous convenir ou ne pas convenir à votre enfant. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant que vous ou votre enfant utilisiez VYVANSE si l'une ou plusieurs des situations suivantes s'appliquent :

- maladie du cœur, anomalies cardiaques structurales ou hypertension (haute pression)
- antécédents familiaux de mort subite ou de mort d'origine cardiaque
- pratique d'une activité physique ou d'un autre type d'activité intense
- prise d'autres médicaments pour le traitement du TDAH
- troubles mentaux, ou des antécédents familiaux de troubles mentaux tels que psychose, manie, maladie bipolaire, dépression ou suicide
- tics moteurs (soubresauts musculaires involontaires et répétés de n'importe quelle partie du corps) ou vocaux (répétition involontaire de sons ou de mots), ou diagnostic de syndrome de Gilles de La Tourette
- antécédents familiaux de tics moteurs, de tics vocaux ou de syndrome de Gilles de La Tourette
- antécédents de crises d'épilepsie (convulsions) ou résultats anormaux à un examen des ondes cérébrales (électroencéphalogramme – EEG)
- vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse. La prise de VYVANSE durant la grossesse peut causer du tort au fœtus. Si vous devez prendre VYVANSE pendant votre grossesse, les bienfaits que vous offre le médicament doivent l'emporter sur les risques pour l'enfant à naître. Votre médecin pourra vous renseigner davantage à ce sujet.
- troubles rénaux, car votre médecin pourrait alors réduire la dose.
- mauvaise circulation dans les doigts et les orteils (engourdissement, sensation de froid ou douleur; c'est ce qu'on appelle le *phénomène de Raynaud*).

Si l'une des situations décrites ci-dessus survient pendant que vous ou votre enfant prenez VYVANSE, informez-en le médecin.

Usage abusif et dépendance

Les amphétamines peuvent faire l'objet d'abus et de mésusage. L'abus d'amphétamines peut mener à la dépendance et possiblement à des problèmes cardiaques graves et à la mort. Le risque d'abus de substances pourrait être plus faible chez les patients atteints de TDAH s'ils sont traités par des médicaments. VYVANSE ne doit être administré que sous étroite surveillance médicale à des patients dont l'état a été diagnostiqué adéquatement (voir la rubrique Mises en garde et précautions importantes ci-dessus).

Informez le médecin si vous ou votre enfant avez déjà été aux prises avec une consommation excessive d'alcool, de médicaments ou de drogues, une dépendance à des substances ou s'il existe des antécédents de ces problèmes dans votre famille.

Croissance chez l'enfant

L'emploi de VYVANSE chez les enfants peut ralentir leur croissance (augmentation moins importante du poids et [ou] de la taille). Le médecin suivra de près l'évolution de la taille et du poids de votre enfant. Le traitement par VYVANSE pourrait être interrompu si la taille ou le poids n'augmente pas comme le prévoit le médecin.

Activités qui comportent un danger

Attendez de voir comment vous ou votre enfant réagissez à VYVANSE avant de pratiquer ou de le laisser pratiquer certaines tâches qui demandent une vigilance particulière (par exemple, l'utilisation d'un vélo ou d'un véhicule automobile, le fonctionnement de machines ou toute autre activité dangereuse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que vous informiez le médecin ou le pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou que votre enfant prend, y compris les autres médicaments prescrits par un médecin, ceux que vous achetez vous-même sans ordonnance et tout produit à base de plantes médicinales. Pendant le traitement par VYVANSE, ne donnez pas de nouveau médicament ni de nouveau produit à base de plantes médicinales à votre enfant ou n'en prenez pas vous-même avant d'en avoir parlé au médecin.

Sachez quels médicaments vous prenez ou prend votre enfant. Gardez avec vous une liste de ces médicaments afin de pouvoir la montrer au médecin ou au pharmacien.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec VYVANSE comprennent :

- la guanfacine à libération prolongée, un autre médicament utilisé dans le traitement du TDAH
- la venlafaxine à libération prolongée, un médicament utilisé dans le traitement de la dépression et de l'anxiété
- les médicaments et les états qui rendent l'urine plus acide (p. ex., l'acide ascorbique [vitamine C], le chlorure d'ammonium et le phosphate acide de sodium)

- les médicaments et les états qui rendent l'urine plus alcaline (p. ex., le bicarbonate de sodium, l'acétazolamide et les thiazides)
- les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression, y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
- les antipsychotiques chlorpromazine, halopéridol et pimozide
- le modafinil
- les médicaments utilisés pour abaisser ou augmenter la tension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les gélules peuvent être avalées telles quelles avec de l'eau. Elles peuvent également être ouvertes, et la totalité de leur contenu mélangé dans du yogourt ou dans un verre d'eau ou de jus d'orange; la poudre compactée doit être dispersée complètement avec une cuillère. Mangez le yogourt ou buvez l'eau ou le jus d'orange **immédiatement** et au complet; ne le conservez pas en vue d'un usage ultérieur. Une pellicule d'ingrédients inactifs peut demeurer dans le verre ou le contenant après la consommation du mélange. Il ne faut pas diviser la dose d'une gélule – on doit prendre tout le contenu d'une gélule. Vous ou votre enfant ne devez pas prendre moins d'une gélule par jour.

Pour que vous ou votre enfant puissiez profiter pleinement des bienfaits de VYVANSE, il est important que vous preniez ou qu'il prenne VYVANSE exactement comme le médecin l'a indiqué. Le médecin peut adapter la quantité de médicament jusqu'à ce qu'elle soit appropriée pour vous ou votre enfant. Si vous ou votre enfant avez des troubles rénaux, votre médecin pourrait réduire la dose. De temps à autre, le médecin pourrait interrompre le traitement pour vérifier les symptômes que vous ou votre enfant présentez lorsque vous ne prenez pas le médicament.

Il se pourrait que le médecin veuille surveiller régulièrement le cœur et la tension artérielle de votre enfant ou les vôtres pendant le traitement par VYVANSE. Le poids et la taille des enfants traités par VYVANSE doivent être mesurés régulièrement. Le traitement par VYVANSE peut être interrompu en cas de résultats anormaux à ces examens.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, vous ou votre enfant ne devez jamais partager VYVANSE avec une autre personne et ne devez prendre que le nombre de gélules VYVANSE prescrit par le médecin.

Trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) (adultes et enfants de 6 ans et plus) :

Dose habituelle : de 20mg à 60mg 1 fois par jour, le matin, avec ou sans aliments.

Suivez les directives de votre médecin sur la façon de prendre votre médicament.

Hyperphagie boulimique (HB) (adultes) :

Dose initiale : 30mg 1 fois par jour, le matin, avec ou sans aliments.

Dose habituelle : de 50mg à 70mg 1 fois par jour, le matin, avec ou sans aliments.

Suivez les directives de votre médecin sur la façon de prendre votre médicament.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier 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 doublez pas la dose.

La prise d'une dose en après-midi devrait être évitée en raison de l'action prolongée du médicament, dont les risques d'insomnie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Battements cardiaques irréguliers (palpitations) (voir la rubrique Mises en garde et précautions)		√	
	Ralentissement de la croissance (taille et poids) chez l'enfant		√	
	Anxiété	√		
	Nouveaux tics		√	
Peu fréquents	Réaction allergique : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			√
	Troubles visuels : Modification de la vue ou vision brouillée		√	
	Nouveaux symptômes psychotique ou maniaques : -Paranoïa, délire -Hallucinations : Voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas -Manie : Sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition (voir la rubrique Mises en garde et précautions)		√	

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Lorsque le médicament est utilisé dans le traitement du TDAH, les effets secondaires les plus fréquents peuvent comprendre :

- l'anorexie, la diminution de l'appétit, les nausées, les vomissements, les douleurs dans le haut du ventre, la diarrhée, les étourdissements
- la sécheresse de la bouche
- les maux de tête
- l'irritabilité
- la difficulté à dormir
- la perte de poids.

Lorsque le médicament est utilisé dans le traitement de l'HB, les effets secondaires les plus fréquents peuvent comprendre :

- la constipation, la diminution de l'appétit, la diarrhée, les nausées
- la sécheresse de la bouche
- la difficulté à dormir
- la nervosité/l'agitation/accélération des pensées
- les maux de tête
- l'irritabilité
- l'augmentation de la fréquence cardiaque
- la fatigue
- l'anxiété
- le rhume, l'infection des voies respiratoires supérieures
- la transpiration excessive

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Comportement agressif ou hostilité		✓	
	Dépression : Sensation de tristesse, perte d'intérêt pour les activités habituelles, désespoir, insomnie ou le fait de trop dormir		✓	
Inconnus	Crises d'épilepsie (convulsions)			✓
	Trouble touchant le foie (hépatite éosinophilique) : Lésion du foie d'origine allergique pouvant se manifester par un jaunissement de la peau et [ou] du blanc des yeux, des urines foncées, une douleur abdominale, des nausées, des vomissements ou une perte d'appétit			✓
	Comportement suicidaire : Pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer (voir la rubrique Mises en garde et précautions)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Inconnus	Maladie grave de la peau (syndrome de Stevens-Johnson) : Enflure (œdème de Quincke) ou grave éruption cutanée se manifestant par l'apparition de cloques sur la peau et les muqueuses			✓
	Cardiomyopathie : Essoufflement ou enflure des jambes (signes d'une maladie du muscle cardiaque) (voir la rubrique Mises en garde et précautions)		✓	
	Phénomène de Raynaud : Décoloration des doigts et des orteils accompagnée d'une sensation de froid, de douleur et/ou d'engourdissements		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de VYVANSE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez VYVANSE entre 15 et 30°C, à l'abri de la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur VYVANSE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les Renseignements pour le consommateur en consultant le site Web de Santé Canada
<http://hc-sc.gc.ca>, le site Web du fabricant www.shirecanada.com, ou en appelant au 1-800-268-2772.

Shire Pharma Canada ULC a rédigé ce dépliant.
2250, boulevard Alfred-Nobel, bureau 500
Saint-Laurent QC H4S 2C9

Dernière révision : 30 septembre 2016

*VYVANSE est une marque de commerce déposée employée sous licence de Shire LLC.

© 2016 Shire Pharma Canada ULC. Tous droits réservés.