

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT



pms-AMPHETAMINES XR

Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

Gélule
5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg et 30mg
à prise orale

Stimulant du système nerveux central

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale:
6 janvier, 2016

Date de révision : 21 juin
2021

Soumission numéro de contrôle: 249169

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune.

Les sections et sous-sections non applicables à cette monographie ont été supprimées. Les sections et sous-sections restantes ne sont pas renumérotées.

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée	8
5. SURDOSAGE	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	17
8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)	20
8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2 Aperçu	24
9.3 Interactions médicament-médicament	24
9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	26
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamique	26
10.3 Pharmacocinétique	27
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
14 ESSAIS CLINIQUES	34
14.2 Résultats de l'étude	34
14.3 Études comparatives de biodisponibilité	36
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	40
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	41
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-AMPHETAMINES XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les patients suivants :

- **Enfants (6 à 12 ans)**
- **Adolescents (13 à 17 ans)**
- **Adultes (18 ans ou plus)**

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

Considérations diagnostiques particulières

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

Nécessité d'un programme thérapeutique global

pms-AMPHETAMINES XR 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.

Emploi prolongé

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

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : pms-AMPHETAMINES XR ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été étudiées dans ce groupe d'âge.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

pms-AMPHETAMINES XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

pms-AMPHETAMINES XR est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Artériosclérose à un stade avancé
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Hypertension modérée à grave
- Hyperthyroïdie
- Hypersensibilité ou sensibilité particulière connue aux amines sympathomimétiques
- Glaucome
- États d'agitation
- Antécédents d'abus de médicaments ou de drogues
- Pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (des crises hypertensives peuvent survenir; voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**)
- Allergie aux amphétamines

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves

Les amphétamines peuvent entraîner un abus, un usage inapproprié, une dépendance ou un détournement à des fins non thérapeutiques que les médecins doivent prendre en compte lorsqu'ils prescrivent ce médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance**).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- pms-AMPHETAMINES XR est une gélule à posologie unique quotidienne prise par voie orale, le matin. La dose de pms-AMPHETAMINES XR doit être déterminée en fonction des besoins et de la réponse du patient.
- Le traitement par le pms-AMPHETAMINES XR doit être amorcé à la plus faible dose possible; la posologie doit ensuite être adaptée individuellement et progressivement jusqu'à l'atteinte de la dose efficace la plus faible, étant donné que la réponse au pms-AMPHETAMINES XR varie grandement d'un patient à un autre.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 15 à <30mL/min/1,73m²), la dose maximale ne doit pas dépasser 20mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir les rubriques **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).
- pms-AMPHETAMINES XR ne doit pas être prescrit aux patients qui présentent une maladie cardiovasculaire symptomatique, y compris aux adultes ayant une maladie coronarienne, et 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 (voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).
- En théorie, tous les médicaments indiqués pour le traitement du TDAH sont susceptibles, du point de vue pharmacologique, d'accroître le risque de mort subite ou de décès relié à des troubles cardiaques. Bien que le risque cardiaque accru associé aux médicaments utilisés pour traiter le TDAH 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 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 pour un TDAH qui présentent, pendant le traitement, des symptômes tels qu'une douleur thoracique à l'effort, une syncope inexpliquée ou d'autres symptômes évocateurs d'une affection cardiaque.

- La santé cardiovasculaire des patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par pms-AMPHETAMINES XR doit être évaluée périodiquement (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Enfants (âgés de 6 à 12 ans)

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

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

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

4.3 Administration

pms-AMPHETAMINES XR est une gélule à posologie unique quotidienne destinée au traitement du TDAH et composée de granules à libération immédiate et à libération retardée. Il est possible de prendre les gélules telles quelles avec de l'eau le matin ou de les ouvrir et de saupoudrer tout leur contenu sur de la compote de pommes. Si cette dernière méthode est utilisée, la compote de pommes saupoudrée de granules doit être consommée immédiatement et ne doit pas être conservée en vue d'un usage ultérieur. Les patients doivent manger, sans mastiquer, toute la portion de compote de pommes saupoudrée de granules.

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

On ne doit pas prendre de dose l'après-midi en raison de l'action prolongée du médicament, dont les risques d'insomnie.

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

4.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose le matin, attendre au lendemain et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

5. SURDOSAGE

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

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

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

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

Études de toxicologie menées chez l'animal

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

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules dosées à 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg et 30mg	<ul style="list-style-type: none">- capsule de gélatine- citrate d'éthyle- copolymère d'acide méthacrylique- dioxyde de silice colloïdal- hypromellose- mannitol- monostéarate de glycéryle- oxide de fer jaune- oxide de fer rouge- polyéthylèneglycol- polysorbate- des sphères de sucres- Les capsules de gélatine contiennent du carmin d'indigo (gélules de 5 mg, 10 mg et 15 mg), du dioxyde de titane, des encres, de la gélatine et du laurilsulfate de sodium et du Ponceau 4R (gélules de 10 mg et 15 mg).

pms-AMPHETAMINES XR est un produit à longue durée d'action et à libération modifiée dont le seul ingrédient actif est l'amphétamine. pms-AMPHETAMINES XR est conçu pour une administration unique quotidienne et renferme une association de sulfates de *d*-amphétamine et d'amphétamine, sous forme de sels neutres, de saccharate de l'isomère *d* de l'amphétamine et d'aspartate de *d,l*-amphétamine. La gélule pms-AMPHETAMINES XR contient 2 types de granules qui libèrent des amphétamines en 2 temps, ce qui lui confère sa longue durée d'action.

Tableau 2 : Quantités d'amphétamines dans les gélules pms-AMPHETAMINES XR						
	5mg	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg
Saccharate de <i>d</i> -amphétamine (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Aspartate d'amphétamine monohydraté (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate de <i>d</i> -amphétamine, USP (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Sulfate d'amphétamine, USP (mg)	1,25	2,5	3,75	5,0	6,25	7,5
Équivalence totale d'amphétamine basique (mg)	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
Équivalence totale de <i>d</i> -amphétamine basique (mg)	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 5 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe bleu opaque et "5 mg" sur le corps claire transparent. Flacon de 100.

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 10 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe bleu opaque et "10 mg" sur le corps bleu transparent. Flacon de 100.

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 15 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe blanc opaque et "15 mg" sur le corps bleu transparent. Flacon de 100.

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 20 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe orange opaque et "20 mg" sur le corps orange opaque. Flacon de 100.

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 25 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe blanc opaque et "25 mg" sur le corps de couleur orange opaque. Flacon de 100.

Gélules de pms-AMPHETAMINES XR à 30 mg : avec la mention imprimée en noir "AMPH" au-dessus de "XR" sur le coiffe orange opaque et "30 mg" sur le corps claire transparent. Flacon de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré « **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

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. pms-AMPHETAMINES XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

Carcinogénèse et mutagenèse

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. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle).

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

Appareil cardiovasculaire

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

Enfants et adolescents : On a signalé des cas de mort subite associés à l'administration de sympathomimétiques à des doses thérapeutiques pour le traitement du TDAH chez des enfants ou des adolescents souffrant d'anomalies cardiaques structurales ou d'autres troubles cardiaques graves. Bien que certains troubles cardiaques graves comportent en soi un risque accru de mort subite, pms-AMPHETAMINES XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) ne doit pas, en général, être prescrit 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, des anomalies du rythme cardiaque graves, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. Les adultes ayant de telles anomalies ne doivent généralement pas être traités au moyen de stimulants (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Hypertension et autres troubles cardiovasculaires

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

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

Dépendance/tolérance

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important (voir l'**ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**). 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.

Système endocrinien et métabolisme

Arrêt de la croissance à long terme

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

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

Système nerveux

Tics

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

Crises épileptiques

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

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme pms-AMPHETAMINES XR, en particulier lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les autres médicaments sérotoninergiques courants sont les suivants : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), agonistes des récepteurs 5-HT₁ (triptans) et antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunder, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des symptômes suivants est observé chez un patient traité par au moins un agent sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonie oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C (100,4 °C), et clonie oculaire ou clonus inductible

Si l'état clinique exige un traitement par le pms-AMPHETAMINES XR conjointement avec d'autres agents sérotoninergiques, une surveillance attentive du patient est recommandée, en particulier au moment de l'instauration du traitement et de l'augmentation de la dose (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si une toxicité sérotoninergique est soupçonnée, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

Yeux

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

Troubles psychiatriques

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 psychotiques.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

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

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

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

Agressivité

Il est fréquent que les enfants et les adolescents atteints de TDAH présentent un comportement agressif ou hostile, ce qui est corroboré par les données tirées d'essais cliniques et de la pharmacovigilance sur certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH. Bien que rien ne prouve de manière systématique que les stimulants soient à l'origine d'un comportement agressif ou hostile, on doit surveiller l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients qui amorcent un traitement contre le TDAH.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des cas d'idées suicidaires, de tentative de suicide et, très rarement, de suicide, chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Le mécanisme par lequel le risque de ces manifestations aurait pu se produire est inconnu. Le TDAH et les maladies concomitantes qui y sont liées peuvent être associés à un risque accru d'idées 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 doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

Fonction rénale

En raison d'une diminution de la clairance de la *d*-amphétamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à <30mL/min/1,73m²), observée lors d'une étude sur la lisdexamfétamine, la dose maximale de pms-AMPHETAMINES XR ne doit pas dépasser 20mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse étant donné que la *d*-amphétamine n'est pas dialysable (voir les rubriques **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

• **Fertilité**

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contient le pms-AMPHETAMINES XR (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle).

• **Risque tératogène**

Les amphétamines, dans le ratio d'énantiomères que contient les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont eu aucun effet apparent sur le développement morphologique ni sur la survie des embryons ou des fœtus après l'administration orale à des rates et à des lapines gravides, tout au long de la période d'organogenèse, de doses pouvant atteindre 6mg/kg/jour et 16mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ 1,5 fois et 8 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle) ou plus chez des

animaux gravides. L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

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

Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**.

Systeme vasculaire

Vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud

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

7.1 Populations particulières

7.11 Femmes enceintes

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

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

Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée 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.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé sa mise en marché, les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée a fait l'objet d'essais cliniques chez une population totale de 1315 participants (635 enfants âgés de 6 à 12 ans, 350 adolescents âgés de 13 à 17 ans et 248 adultes constituant le groupe des patients, ainsi que 82 sujets adultes en bonne santé). Les 635 enfants ont été évalués lors de 2 essais cliniques contrôlés, d'un essai clinique ouvert et de 2 études pharmacologiques portant sur une dose unique (n=40). Les 248 patients adultes ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'un essai clinique ouvert. Les 350 adolescents ont été évalués lors d'un essai clinique contrôlé et d'une étude pharmacocinétique. Les données sur l'innocuité recueillies chez tous les patients sont incluses dans la discussion qui suit. Les réactions indésirables ont été évaluées à partir des effets indésirables observés, des résultats d'examen physiques, des signes vitaux, des mesures du poids, des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG).

Lors d'une étude pharmacocinétique portant sur une dose unique menée chez 23 adolescents âgés de 13 à 17 ans, des hausses isolées de la tension artérielle systolique (au-dessus de la valeur supérieure de l'IC à 95% pour l'âge, le sexe et la taille) ont été observées chez 2/17 (12%) et 8/23 (35%) des sujets ayant reçu 10mg et 20mg de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, respectivement. L'administration de doses uniques plus élevées a été associée à une hausse plus importante de la tension artérielle systolique. Toutes les hausses ont été passagères, ont semblé atteindre leur pic de 2 à 4 heures après l'administration du médicament et n'ont pas été associées à des symptômes.

8.2 Effets indésirables du médicament observés 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 d'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.

Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

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

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez 1% ou plus des adultes recevant des doses fixes de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (doses finales de 20mg, de 40mg ou de 60mg par jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une étude clinique contrôlée			
Appareil ou système	Effet indésirable	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n=191) (%)	Placebo (n=64) (%)
Organisme dans son ensemble	Céphalées	26	13
	Asthénie	6	5
	Douleur	5	5 ^a
	Infection	4	2
	Réaction de photosensibilité	3	0
	Frissons	2	0
	Mycose	2	0
	Douleur cervicale	2	0
Appareil digestif	Sécheresse buccale	35	5
	Perte d'appétit	33	3
	Nausées	8	3
	Diarrhée	6	0
	Constipation	4	0
	Trouble dentaire	3	2
	Gastroentérite	1	0
	Soif	1	0
	Vomissements	1	0
Système nerveux	Insomnie	27	13
	Nervosité	13	13 ^a
	Agitation	8	5
	Anxiété	8	5
	Étourdissements	7	0
	Hyperkinésie	4	3
	Diminution de la libido	4	0
	Labilité émotionnelle	3	2
	Somnolence	3	2
	Trouble de la parole	2	0
	Amnésie	1	0
	Dépersonnalisation	1	0
Augmentation de la libido	1	0	
Appareil cardiovasculaire	Tachycardie	6	3
	Palpitations	4	0
	Hypertension	2	0
	Vasodilatation	1	0
Métabolisme et nutrition	Perte de poids	10	0
	Bilirubinémie	1	0
	Augmentation de l'ASAT	1	0

	Augmentation de l'ALAT	1	0
Appareil locomoteur	Contractions musculaires	3	0
	Myalgie	2	2 ^a
	Arthralgie	1	0
Appareil respiratoire	Dyspnée	3	0
	Augmentation de la toux	1	0
	Sinusite	1	0
Peau et annexes cutanées	Transpiration	3	0
	Éruption cutanée	2	0
Sens	Altération gustative	2	0
Appareil génito-urinaire	Infection des voies urinaires	5	0
	Dysménorrhée	2	0
	Impuissance	2	0
	Oligurie	1	0
	Trouble des voies urinaires	1	0
	Trouble mictionnel	1	0

^a Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi

Les effets indésirables ci-dessous ont également été associés à l'usage des amphétamines ou des sels mixtes d'amphétamine :

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

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

Troubles oculaires : mydriase, vision brouillée

Métabolisme et nutrition : perte de poids

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

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

Appareil génito-urinaire : impuissance

Troubles vasculaires : phénomène de Raynaud, froideur périphérique

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

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

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

8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)

Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé

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

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez plus de 1% des enfants âgés de 6 à 12 ans recevant des doses fixes de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (doses finales de 10mg, de 20mg ou de 30mg/jour) dont la fréquence a été plus élevée que celle qui a été associée au placebo lors d'une

Appareil ou système	Effet indésirable	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n=374) (%)	Placebo (n=210) (%)
Organisme dans son ensemble	Douleur abdominale (maux d'estomac)	14	10
	Fièvre	5	2
	Infection	4	2
	Blessure accidentelle	3	2
	Asthénie (fatigue)	2	0
	Infection virale	2	0
Appareil digestif	Perte d'appétit	22	2
	Vomissements	7	4
	Nausées	5	3
	Diarrhée	2	1
	Dyspepsie	2	1
Système nerveux	Insomnie	17	2
	Labilité émotionnelle	9	2
	Nervosité	6	2
	Étourdissements	2	0
Métabolisme et nutrition	Perte de poids	4	0

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

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

Appareil ou système	Effet indésirable	gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (n=233) (%)	Placebo (n=54) (%)
Organisme dans son ensemble	Douleur abdominale (maux d'estomac)	11	2
	Asthénie	3	0
Appareil cardiovasculaire	Tachycardie	1	0
Appareil digestif	Perte d'appétit ^b	36	2
	Sécheresse buccale	4	0
	Dyspepsie	3	0
	Nausées	3	0
	Vomissements	3	0
	Diarrhée	2	0
Système nerveux	Insomnie ^b	12	4
	Nervosité	6	6 ^c
	Somnolence	5	4
	Labilité émotionnelle	3	0
	Dépression	1	0
	Contractions musculaires	1	0
Métabolisme et nutrition	Perte de poids ^b	9	0
Peau et annexes cutanées	Herpès	1	0
Appareil génito-urinaire	Albuminurie	2	0
	Dysménorrhée	1	0

^a Comprenait des doses allant jusqu'à 40mg

^b Effets indésirables liés à la dose

^c Semble le même parce que le pourcentage a été arrondi

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement

Lors de 2 études contrôlées par placebo d'une durée maximale de 5 semaines menées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH, 2,4% (10/425) des patients ont cessé de prendre les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à cause de ses effets indésirables (perte d'appétit chez 3 patients, dont l'un s'est également plaint d'insomnie) comparativement à 2,7% (7/259) des patients sous placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement par les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée lors d'essais cliniques, contrôlés et non contrôlés, portant sur des doses multiples (n=595) sont présentés ci-dessous. Plus de la moitié de ces patients ont reçu des gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée pendant au moins 12 mois.

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

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

8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

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, Psychiatrie, Comportement et idées suicidaires**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Agents sérotoninergiques

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme pms-AMPHETAMINES XR, lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**). Il a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec pms-AMPHETAMINES XR (voir la rubrique **SURDOSAGE**).

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. pms-AMPHETAMINES XR doit être utilisé avec prudence en association avec les agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques (p. ex., triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opiacés, lithium, millepertuis, IMAO) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**).

9.3 Interactions médicament-médicament

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

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

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

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

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

amphétamines et potentialisent donc leurs effets.

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

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

Inhibiteurs de la MAO : Les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), de même que l'un des métabolites de la furazolidone, ralentissent la biotransformation des amphétamines. Ce ralentissement potentialise l'activité des amphétamines, accroissant ainsi leur effet sur la libération de la noradrénaline et des autres monoamines des terminaisons nerveuses adrénérgiques, ce qui peut causer des céphalées et d'autres signes de crises hypertensives. Divers effets toxiques neurologiques et une hyperthermie maligne peuvent survenir, dont l'issue est parfois mortelle.

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

Antihypertenseurs : Les amphétamines peuvent exercer une action contraire aux effets hypotenseurs des antihypertenseurs.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

pms-AMPHETAMINES XR (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée) est un produit à posologie unique quotidienne contenant des granules à libération immédiate et à libération retardée qui s'est révélé capable de fournir de l'amphétamine en 2 temps chez les enfants atteints de TDAH.

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

10.2 Pharmacodynamique

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

Le principal mode d'action de l'amphétamine est soutenu par des expériences portant sur la réserpine et l' α -méthyltyrosine. Le prétraitement par la réserpine, qui est censé réduire la quantité de dopamine emmagasinée dans les vésicules (mais non dans le cytoplasme), s'est révélé inefficace pour atténuer les réactions après la provocation par l'amphétamine. Par contre, la diminution de la dopamine cytoplasmique nouvellement synthétisée, résultant de l'inhibition de la tyrosine-hydroxylase (l'enzyme anabolique cinétiquement limitante) par l' α -méthyltyrosine, a effectivement réduit les réactions après la provocation par l'amphétamine.

L'amphétamine administrée par voie générale a stimulé la libération de dopamine par le noyau accumbens et le noyau caudé. L'administration à court terme d'une faible dose d'amphétamine a produit une réduction régiospécifique de la dopamine de l'« enveloppe » extérieure du nucleus accumbens comparativement à celle du « cœur ». Des doses aiguës plus fortes ont entraîné une augmentation du même ordre de la dopamine extracellulaire dans les 2 régions.

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

Les récepteurs D₁ et D₂ sont les principaux médiateurs des effets engendrés par l'amphétamine. De plus, on a avancé l'hypothèse selon laquelle les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT₃ ainsi que les récepteurs NMDA jouent un rôle dans la libération de dopamine provoquée par l'amphétamine, dans la régulation de la fréquence de décharge et dans le circuit des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale, respectivement.

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Données pharmacocinétiques chez des adultes et des enfants en bonne santé

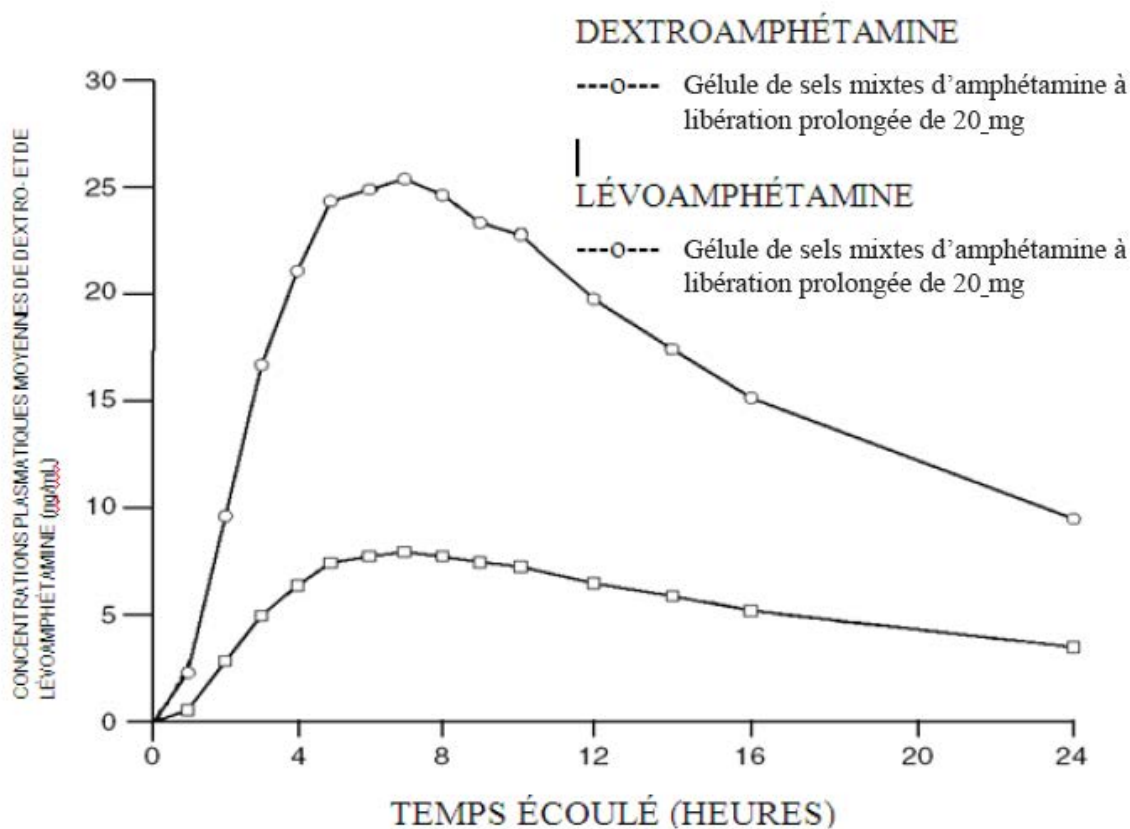
Après l'administration par voie orale d'une dose unique de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à des sujets adultes en bonne santé, des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de 28,1ng/mL de *d*-amphétamine et de 8,7ng/mL de *l*-amphétamine ont été atteintes après environ 7 heures et 8 heures, respectivement. L'aire sous la courbe ASC_{0-inf} de la *d*-amphétamine a été de 567ng•h/mL et celle de la *l*-amphétamine de 203ng•h/mL (voir le tableau 7).

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

Après normalisation de la dose en fonction des mg/kg, les enfants ont présenté une exposition générale à l'amphétamine de 30% inférieure à celle des adultes.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 20mg de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée						
Traitement	<i>d</i> -amphétamine			<i>l</i> -amphétamine		
	ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)
gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (20mg par jour)	567	7,0	28,1	203	8,2	8,7

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



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

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

Absorption :

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

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

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

Distribution :

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

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

moins élevées dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels.

Métabolisme :

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

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

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

Élimination :

Lorsque le pH de l'urine est normal, environ la moitié d'une dose d'amphétamine se retrouve dans l'urine sous forme de dérivés de l'alpha-hydroxy-amphétamine, et une autre fraction de 30 à 40% de la dose environ se retrouve dans l'urine sous forme d'amphétamine proprement dite. Comme l'amphétamine a un pKa de 9,9, la quantité d'amphétamine récupérée dans l'urine dépend en grande partie du pH et du débit urinaire. Des pH urinaires alcalins donnent lieu à une ionisation moindre et à une diminution de l'élimination par voie rénale; des pH acides et des débits urinaires élevés entraînent une élimination rénale accrue s'accompagnant de clairances supérieures aux taux de filtration glomérulaire, ce qui traduit une sécrétion active. On a fait état de taux de récupération urinaire de l'amphétamine allant de 1 à 75%, selon le pH de l'urine; la fraction restante de la dose est métabolisée par le foie. Par conséquent, une atteinte hépatique et rénale peut inhiber l'élimination de l'amphétamine et entraîner une exposition prolongée à cette substance. En outre, on sait que les médicaments qui influent sur le pH urinaire modifient l'élimination de l'amphétamine; une diminution de la biotransformation de l'amphétamine qui pourrait survenir en raison d'interactions médicamenteuses ou de polymorphismes génétiques est plus susceptible d'être cliniquement significative lorsque l'élimination rénale est réduite (voir

les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

Données pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH

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

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

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à l'état d'équilibre chez des enfants atteints de TDAH						
Traitement	<i>d</i>-amphétamine			<i>l</i>-amphétamine		
	ASC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (10 mg)	432	6,4	28,8	138	6,4	8,8
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (20 mg)	777	5,8	54,6	262	5,7	17,2
Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (30 mg)	1364	5,5	89,0	444	5,5	28,1

Insuffisance rénale :

Dans une étude portant sur la pharmacocinétique de la lisdexamfétamine chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou altérée, la clairance de la *d*-amphétamine a été réduite de 0,7 L/h/kg chez les sujets normaux à 0,4 L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à <30mL/min/1,73m²). La *d*-amphétamine n'est pas dialysable (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

pms-AMPHETAMINES XR doit être remis dans un contenant étanche et résistant à la lumière. Conserver entre 15 et 30°C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre:

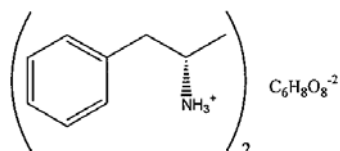
1. Saccharate de *d*-amphétamine
2. Aspartate d'amphétamine monohydraté
3. Sulfate de *d*-amphétamine
4. Sulfate d'amphétamine

Nom chimique:

1. Saccharate de phényl-2-(*S*)-aminopropane
2. Aspartate de phényl-2-(*R,S*)-aminopropane monohydraté
3. Sulfate de phényl-2-(*S*)-aminopropane
4. Sulfate de saccharate de phényl-2-(*R,S*)-aminopropane

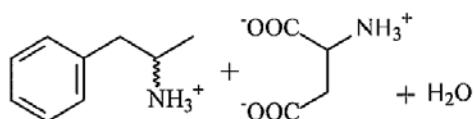
Formules développées et masses moléculaires:

1) Saccharate de *d*-amphétamine



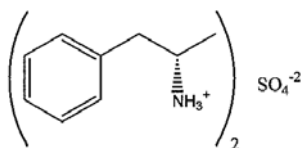
$C_{24}H_{36}N_2O_8$ 480.6 g/mol

2) Aspartate d'amphétamine monohydrate



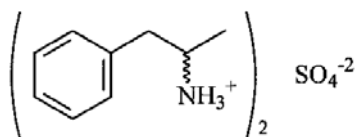
$C_{13}H_{22}N_2O_5$ 286.3 g/mol

3) Sulfate de *d*-amphétamine



$C_{18}H_{28}N_2SO_4$ 368.5 g/mol

4) Sulfate d'amphétamine



$C_{18}H_{28}N_2SO_4$ 368.5 g/mol

Description:

Les 4 sels d'amphétamine sont des poudres cristallines dont la couleur va du blanc au blanc cassé. Les 4 sels d'amphétamine sont très solubles dans l'eau. De plus, les sels d'amphétamine sont reconnus comme étant des molécules stables.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Résultats de l'étude

Enfants

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

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

Lors de ces 2 essais cliniques menés dans des contextes différents, les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, pris une fois le matin, s'est révélé efficace dans le traitement du TDAH (type combiné ou type hyperactivité-impulsivité) pendant au moins 12 heures.

Adolescents

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

traitement actif (gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée à 10mg, à 20mg, à 30mg et à 40mg) que dans le groupe placebo.

Les gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, administré à des doses de 10 à 40mg, est efficace dans le traitement du TDAH chez les adolescents pesant $\leq 75\text{kg}$ / 165lb. On n'a pas recueilli de données adéquates selon lesquelles des doses supérieures à 20mg par jour produisaient des bienfaits supplémentaires.

Adultes

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

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité, unicentrique, à dose unique, à l'aveugle, et croisée randomisée, portant sur 2 périodes et 2 séquences, a été effectuée chez 22 hommes sains, non-fumeurs, sous conditions de jeûne, prenant des gélules de pms-AMPHETAMINE XR (sels mixteS d'amphétamine) à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.) versus le produit de référence, les gélules ADDERALL XR^{MD} (sels mixteS d'amphétamine) à libération prolongée, de 30 mg (Shire Canada Inc).

Sommaire Des Données Comparatives De Biodisponibilité (D-Amphétamine)

D-amphétamine (1 x 30 mg de sels mixtes d'amphétamine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	924,95 (16,6)	944,69 (19,2)	98,2	93,9-102,7
ASC _I (ng·h/mL)	971,15 (19,0)	983,96 (21,4)	99,0	94,4-103,8
C _{max} (ng/mL)	47,78 (13,8)	46,95 (13,0)	101,8	98,6-105,1
T _{max} [§] (h)	4,00 (2,50-5,50)	4,50 (3,00-8,00)		
T _½ [€] (h)	11,94 (18,8)	11,47 (18,0)		

* Gélule de pms-AMPHETAMINES XR à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.)

† Gélule d'ADDERALL XR^{MD} à libération prolongée de 30 mg (Shire Canada inc.) a été achetée au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Sommaire Des Données Comparatives De Biodisponibilité (L-Amphétamine)

L-amphétamine (1 x 30 mg de sels mixtes d'amphétamine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	349,33 (18,7)	350,44 (21,4)	100,0	95,5-104,7
ASC _I (ng·h/mL)	384,71 (25,4)	380,24 (25,9)	101,1	96,0-106,6
C _{max} (ng/mL)	15,22 (12,2)	14,86 (12,3)	102,5	100,2-104,8
T _{max} § (h)	4,50 (2,50-6,00)	4,75 (2,07-7,00)		
T _½ € (h)	15,11 (28,3)	14,24 (22,7)		

* Gélule de pms-AMPHETAMINES XR à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.)

† Gélule d'ADDERALL XR^{MD} à libération prolongée de 30 mg (Shire Canada inc.) a été achetée au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité unicentrique, à dose unique, à l'aveugle et croisée randomisée, portant sur 2 périodes et 2 séquences, a été effectuée chez 23 hommes sains, non-fumeurs, nourris, prenant des gélules de pms-AMPHETAMINE XR (sels mixtes d'amphétamine) à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.) versus le produit de référence, les gélules ADDERALL XR^{MD} (sels mixtes d'amphétamine) à libération prolongée de 30 mg (Shire Canada inc.).

Sommaire Des Données Comparatives De Biodisponibilité (D-Amphétamine)

D-amphétamine (1 x 30 mg de sels mixtes d'amphétamine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	748,23 754,50 (14,6%)	754,50 761,41 (14,4%)	99,2	95,6 – 102,8
ASC _I (ng·h/mL)	797,29 805,15 (16,0%)	810,06 818,71 (16,3%)	98,4	94,6 – 102,4
C _{max} (ng/mL)	45,72 46,41 (19,5%)	42,96 43,77 (21,7%)	106,4	103,2 – 109,8
T _{max} § (h)	5,50 (4,00 – 9,00)	6,00 (4,50 – 10,00)		
T _½ € (h)	11,29 (17,3%)	11,82 (23,4%)		

* Gélule de pms-AMPHETAMINES XR à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.)

† Gélule d'ADDERALL XR^{MD} à libération prolongée de 30 mg (Shire Canada inc.) a été achetée au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité (l-amphétamine)

L-amphétamine (1 x 30 mg de sels mixtes d'amphétamine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	268,30 270,55 (15,0%)	265,35 267,42 (13,9%)	101,1	97,6 – 104,7
ASC _I (ng·h/mL)	301,73 305,20 (17,6%)	302,14 305,52 (17,3%)	99,9	95,3 – 104,6
C _{max} (ng/mL)	14,60 14,82 (19,7%)	13,49 13,72 (20,8%)	108,2	105,3 – 111,3
T _{max} § (h)	6,00 (4,00 – 10,00)	6,50 (4,50 – 10,10)		
T _{1/2} € (h)	14,46 (20,5%)	15,13 (29,0%)		

* Gélule de pms-AMPHETAMINES XR à libération prolongée de 30 mg (Pharmascience inc.)

† Gélule d'ADDERALL XR^{MD} à libération prolongée de 30 mg (Shire Canada inc.) a été achetée au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

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

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

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée				
Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée, 4 x 5mg vs 1 x 20mg – chez des patients à jeun À partir des données mesurées				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 4 gélules à 5mg	Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 1 gélule à 20mg		
d-amphétamine				
ASC _T (ng•h/mL)	823,5 843,5 (22,2%)	775,7 794,8 (22,6%)	106,2	101,0-111,6
ASC _i (ng•h/mL)	845,8 863,9 (21,1%)	797,8 815,3 (21,4%)	106,0	101,5-110,7
C _{max} (ng/mL)	50,4 51,9 (24,5%)	49,9 51,9 (28,9%)	101,0	92,4-110,3
T _{max} (h)	4,65 (50,0%)	4,50 (37,8%)		
t _½ (h)	8,10 (14,5%)	7,98 (17,0%)		
l-amphétamine				
ASC _T (ng•h/mL)	276,8 286,2 (26,4%)	238,5 247,0 (27,1 %)	116,0	108,6-124,0
ASC _i (ng•h/mL)	297,1 304,0 (22,3%)	263,7 269,6 (21,7%)	112,7	107,6-118,0
C _{max} (ng/mL)	16,2 16,7 (24,1%)	15,2 15,8 (28,6%)	106,6	98,5-115,3
T _{max} (h)	4,95 (50,1%)	4,85 (39,7%)		
t _½ (h)	9,16 (14,5%)	9,13 (18,5%)		

^a Moyenne arithmétique (CV%)

Des différences statistiquement significatives ont été observées entre les ASC obtenues dans les deux groupes de traitement, l'ASC étant plus élevée dans celui qui a reçu 4 x 5mg, mais pas entre les valeurs de la C_{max} et du T_{max}. Les résultats s'appliquent à la *d*- et à la *l*-amphétamine.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études sur la toxicité aiguë

La dose létale à 50% (DL₅₀) aiguë de l'amphétamine est la suivante :

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

Lors d'études sur la toxicité aiguë réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe, les réponses ont été similaires et proportionnelles à la dose. Le classement par ordre de toxicité relative, en fonction de la comparaison des valeurs de la DL₅₀, a été le suivant : singe > chien > souris.

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

Les signes de toxicité aiguë observés chez les souris (doses de 25 à 75mg/kg par voie i.v.), les rats (doses de 45 à 178mg/kg par voie i.p.), les chiens (doses de 5 à 9mg/kg par voie i.v.) et les singes (doses de 1 à 6mg/kg par voie i.v.) ont notamment été une hyperactivité importante à grave, un comportement stéréotypé, des convulsions cloniques et/ou toniques légères à importantes et (chez les singes) une augmentation marquée de la fréquence respiratoire, de la température corporelle et de la taille des pupilles. La mort a été associée à des convulsions et, chez les chiens, à des hémorragies endocardiques massives dans les 2 ventricules.

Études sur la toxicité subaiguë et subchronique

Les principaux signes de toxicité subaiguë et subchronique notés chez des souris (doses de 0 à 2000 ppm de *d,l*-amphétamine ajoutées à la nourriture) et des rats (doses de 0 à 750 ppm de *d,l*-amphétamine ajoutées à la nourriture) lors d'études sur l'alimentation d'une durée de 14 jours et de 13 semaines ont été une hyperactivité ainsi qu'une diminution du poids et de la quantité d'aliments consommés. Des taux de mortalité de l'ordre de 15 à 65% ont été enregistrés chez des souris ayant reçu des doses de 500 à 2000 ppm de *d,l*-amphétamine dans leur nourriture. Aucune mort liée au traitement n'a été observée lors de l'étude menée chez les rats.

Études de cancérogénicité

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. Ces doses sont environ 2,4 fois, 1,5 fois et 0,8 fois plus élevées, respectivement, que la dose maximale recommandée chez l'être humain, qui est de 30mg/jour (en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle).

Études sur la reproduction et la tératologie

Les amphétamines, dans le rapport d'énantiomères que contient gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée (proportion des formes *d*- et *l*- de 3:1), n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20mg/kg/jour (environ 5 fois la dose maximale de 30mg/jour recommandée chez les êtres humains, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle). Des malformations fœtales et des morts ont été signalées chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de *d*-amphétamine de 50mg/kg/jour (environ 6 fois la dose maximale de 30mg/jour recommandée chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m² de surface corporelle) ou plus chez des animaux gravides.

L'administration de ces doses a également été associée à des effets toxiques graves chez les mères.

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

Études sur la mutagénicité

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

17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

ADDERALL XR® (Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg gélules à prise orale), Soumission numéro de Contrôle : 241496, Monographie de produit, Takeda Canada Inc., Date de révision : 21 décembre, 2020.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



pms-AMPHETAMINES XR

Gélules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **pms-AMPHETAMINES XR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-AMPHETAMINES XR**.

Mises en garde et précautions importantes

**L'utilisation de pms-AMPHETAMINES XR peut mener à une dépendance à ce médicament chez vous ou votre enfant.
pms-AMPHETAMINES XR peut aussi devenir l'objet d'un usage abusif ou inapproprié.
L'usage inapproprié de pms-AMPHETAMINES XR peut causer des problèmes cardiaques graves et même la mort subite.**

Pourquoi pms-AMPHETAMINES XR est-il utilisé?

pms-AMPHETAMINES XR est utilisé pour traiter le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)

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

Comment pms-AMPHETAMINES XR agit-il?

On croit que pms-AMPHETAMINES XR agit sur certaines parties du cerveau pour aider à accroître votre niveau d'attention et de concentration ou celui de votre enfant, ce qui comprend la capacité de suivre des consignes, de finir une tâche, et la réduction du comportement impulsif et du manque de contrôle de soi. La gélule pms-AMPHETAMINES XR contient un ingrédient actif, l'amphétamine, libéré dès la prise du médicament et plus tard pour atténuer les symptômes de TDAH durant toute la journée.

Quels sont les ingrédients de pms-AMPHETAMINES XR?

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

Ingrédients non médicinaux : capsule de gélatine, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, mannitol, monostéarate de glycéryle, oxide de fer jaune, oxide de fer rouge, polyéthylèneglycol, polysorbate, et des sphères de sucres. Les capsules de gélatine contiennent du carmin d'indigo (gélules de 5 mg, 10 mg et 15 mg), du

dioxyde de titane, des encres, de la gélatine et du laurilsulfate de sodium et du Ponceau 4R (gélules de 10 mg et 15 mg).

pms-AMPHETAMINES XR est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Vous ou votre enfant ne devez pas prendre pms-AMPHETAMINES XR dans les situations suivantes :

- Allergie aux amphétamines ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux de pms-AMPHETAMINES XR ou de son contenant
- Sensibilité, allergie ou réaction passée à d'autres stimulants
- Maladie qui cause un durcissement des artères
- Symptômes de maladie du cœur
- Hypertension (haute pression) modérée à grave
- Maladie qui cause de l'anxiété et de la détresse
- Glaucome (maladie des yeux)
- Hyperthyroïdie (maladie où la glande thyroïde produit une hormone en trop grande quantité)
- Problèmes passés d'abus de drogues ou de médicaments
- Prise de médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. pms-AMPHETAMINES XR passe dans le lait maternel.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez du pms-AMPHETAMINES XR, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous/votre enfant pourriez avoir, notamment si l'une ou plusieurs des situations suivantes s'appliquent :

- Pratique d'un exercice qui fatigue l'organisme
- Prise d'autres médicaments pour le traitement du TDAH
- Tics moteurs ou vocaux ou diagnostic de syndrome de Gilles de La Tourette (voir ci-après la rubrique **Effets secondaires graves et mesures à prendre**)
- Membres de la famille atteints de tics moteurs, de tics vocaux ou de syndrome de Gilles de La Tourette
- Antécédents de crises d'épilepsie (convulsions)
- Résultats anormaux à un examen des ondes cérébrales (électroencéphalogramme – EEG)
- Symptômes :
 - du phénomène de Raynaud (sensation d'engourdissement, de picotement et coloration des doigts et des orteils lorsqu'ils sont froids)
 - de thromboangéite oblitérante (douleur dans les mains et les pieds)
- Troubles rénaux; votre médecin pourrait réduire la dose.

Autres mises en garde à connaître :

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de le devenir, informez-en votre médecin. La prise de pms-AMPHETAMINES XR peut causer du tort à l'enfant à naître. Si pms-AMPHETAMINES XR doit être pris pendant la grossesse, les bienfaits pour la mère doivent l'emporter sur les risques pour l'enfant à naître. Votre médecin pourra vous renseigner davantage à ce sujet.

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments contre le TDAH,

tel que le pms-AMPHETAMINES XR :

Syndrome sérotoninergique

pms-AMPHETAMINES XR peut causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare mais qui peut mettre la vie en danger. La prise d'autres agents sérotoninergiques pendant le traitement par pms-AMPHETAMINES XR comporte un risque d'effets indésirables graves. Il est recommandé que votre médecin exerce une surveillance attentive si vous ou votre enfant prenez pms-AMPHETAMINES XR avec les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)
- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
- antidépresseurs tricycliques
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)
- agonistes des récepteurs 5-HT₁ (triptans)
- antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃

Le syndrome sérotoninergique comprend les symptômes suivants :

- fièvre, transpiration, grelottement, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, soubresauts ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, changement dans la tension artérielle (pression sanguine);
- confusion, agitation, impatience motrice, hallucinations, sautes d'humeur, perte de connaissance et coma.

Troubles cardiaques :

- Mort subite chez des enfants, des adolescents et des adultes 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 et des adolescents qui souffraient de problèmes dans la structure du cœur ou d'autres troubles cardiaques graves. pms-AMPHETAMINES XR ne doit pas, en général, être prescrit aux enfants, aux adolescents ou aux adultes que l'on sait atteints de graves maladies du cœur telles que :

- hypertension (haute pression)
- problèmes dans la structure du cœur
- maladie du muscle cardiaque
- troubles graves des battements cardiaques.

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

- l'état de santé cardiaque avant de commencer le traitement par pms-AMPHETAMINES XR.
- les irrégularités de la tension artérielle (pression sanguine) ou du rythme cardiaque durant le traitement par pms-AMPHETAMINES XR.

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

Troubles mentaux (psychiatriques) :

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires, c'est-à-dire penser à vous tuer ou avoir envie de le faire ou faire une tentative de suicide. Les idées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement, particulièrement au début de celui-ci ou lors des modifications de la dose, et également après l'arrêt du traitement par pms-AMPHETAMINES XR. Si cela devait vous arriver, à vous ou à votre enfant, **consultez immédiatement le médecin traitant. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas**
- Apparition de symptômes de manie, c'est-à-dire excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition
- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire, qui peut se manifester par des sautes d'humeur extrêmes (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition en alternance avec des périodes de dépression, de sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir)
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif, anxieux, agité ou hostile
- Apparition de symptômes psychotiques qui consistent à entendre des voix qui n'existent pas, croire à des choses qui ne sont pas vraies, être suspicieux)

Ces troubles pourraient être plus susceptibles de se produire si vous ou votre enfant présentez des troubles mentaux, connus ou non. Dites au médecin si vous ou votre enfant avez eu ou avez :

- un trouble mental
- un trouble bipolaire
- une dépression
- des antécédents de suicide

Usage abusif et dépendance

- L'amphétamine est l'ingrédient médicinal contenu dans pms-AMPHETAMINES XR. Les amphétamines peuvent entraîner un abus ou un usage inapproprié.
- L'abus d'amphétamines peut mener à la dépendance, à la tolérance et aux troubles sociaux, et possiblement à des problèmes cardiaques graves et à la mort.
- L'usage inapproprié à long terme des amphétamines peut avoir les conséquences suivantes :
 - Maladies de peau
 - Troubles du sommeil
 - Changements de personnalité
 - Anxiété et détresse
 - Comportement impulsif et manque de contrôle de soi
 - Psychose
 - Schizophrénie
- La surveillance d'un médecin s'impose lorsque vous ou votre enfant cessez de prendre pms-AMPHETAMINES XR. L'arrêt brusque d'un traitement de longue durée à fortes doses par pms-AMPHETAMINES XR peut entraîner les manifestations suivantes :
 - Fatigue extrême
 - Dépression

- Modifications du sommeil
- pms-AMPHETAMINES XR ne doit être administré que sous étroite surveillance médicale à des patients dont l'état a été diagnostiqué adéquatement.

Croissance chez l'enfant

On croit que les stimulants pourraient ralentir temporairement la croissance chez les enfants. Le médecin suivra l'évolution de la taille et du poids de votre enfant pendant le traitement par le pms-AMPHETAMINES XR. Si la taille ou le poids n'augmente pas comme prévu, le médecin pourrait mettre fin au traitement par le pms-AMPHETAMINES XR.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Vous ou votre enfant ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant le traitement par pms-AMPHETAMINES XR :

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-AMPHETAMINES XR :

- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris le millepertuis, 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 agents acidifiant l'urine ou le contenu gastro-intestinal (p. ex., guanéthidine, réserpine, acide ascorbique, chlorure d'ammonium, phosphate monosodique)
- Les agents alcalinisant l'urine (p. ex., acétazolamide, thiazidiques)
- Les médicaments utilisés pour abaisser ou augmenter la tension artérielle (pression sanguine)
- Les médicaments contre le rhume et les allergies
- Les antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol)
- Le lithium
- La méthénamine
- Les analgésiques narcotiques (médicaments contre la douleur, p. ex., mépéridine)
- Les médicaments utilisés pour traiter les convulsions (p. ex., éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne).

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

Comment prendre pms-AMPHETAMINES XR :

- Vous ou votre enfant devez prendre pms-AMPHETAMINES XR exactement comme le médecin vous l'a indiqué. **NE** prenez **PAS** plus que la dose prescrite.
- Prenez pms-AMPHETAMINES XR seulement par la bouche, 1 fois par jour, tôt le matin.
- Évitez de prendre pms-AMPHETAMINES XR en après-midi, car il pourrait alors causer de l'insomnie.
- Vous ou votre enfant pouvez prendre pms-AMPHETAMINES XR de deux façons :

- Soit en avalant les gélules telles quelles
- Soit en ouvrant les gélules et en répandant tous les granules qu'elles contiennent sur de la compote de pommes. Mangez celle-ci immédiatement et ne la conservez pas en vue d'un usage ultérieur, si vous choisissez cette méthode.
- **Vous ne devez pas broyer ni mâcher la gélule ou les granules avant de les avaler.**
- Vous pouvez prendre pms-AMPHETAMINES XR avec ou sans repas.
- Les capsules peuvent être avalées telles quelles avec de l'eau.

Dose habituelle :

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

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

Votre médecin ou le médecin de votre enfant pourrait :

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

Surdosage :

Si vous croyez que vous ou votre enfant avez pris trop de pms-AMPHETAMINES XR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-AMPHETAMINES XR?

En prenant pms-AMPHETAMINES XR, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Changements de comportement
 - Nervosité
 - Anxiété
 - Irritabilité
 - Sautes d'humeur
- Frissons
- Diminution ou perte d'appétit
- Difficulté à s'endormir
- Problèmes digestifs
 - Vomissements
 - Diarrhée

- Nausées
- Constipation
- Indigestion
- Étourdissements
- Somnolence
- Sécheresse de la bouche et soif
- Fièvre
- Grincements de dents
- Maux de tête
- Douleur dans le cou
- Diminution du désir sexuel
- Sensibilité à la lumière
- Maux d'estomac
- Transpiration
- Goût désagréable dans la bouche
- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT Palpitations ou battements cardiaques rapides : battements sautés, battements trop rapides, battements trop forts, battements irréguliers		x	
Nouveaux tics : tics moteurs difficiles à maîtriser (soubresauts répétés de n'importe quelle partie du corps) ou tics verbaux (répétition de sons ou de mots)		x	
Dyspnée : Essoufflement			x
Infection urinaire (infection de l'appareil urinaire qui comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : Douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner souvent, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine brouillée		x	
Infection fongique		x	

Dysménorrhée (crampes menstruelles) : Douleur pulsatile ou crampes, dans le bas de l'abdomen, qui peuvent être intenses	x		
Cardiomyopathie (signes de maladie du muscle cardiaque) : essoufflement ou enflure des jambes		x	
Dépression : sentiments de tristesse, perte d'intérêt pour les activités habituelles, désespoir, insomnie ou sommeil excessif		x	
PEU COURANT Comportement agressif, colère ou hostilité		x	
Élévation de la tension artérielle : maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère, bourdonnements d'oreilles, évanouissements		x	
Troubles de la vision : modification de la vue ou vision brouillée		x	
FRÉQUENCE INCONNUE Crise cardiaque : douleur oppressante et intense dans la poitrine pouvant irradier dans le bras et (ou) la mâchoire, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration			x
Syndrome sérotoninergique : agitation, impatience motrice, perte de contrôle des muscles ou soubresauts musculaires, tremblements, diarrhée			x
Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques : paranoïa, délires -Hallucinations : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas -Manie : sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition, grattage		x	

Comportement suicidaire : Pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer			X
Crises d'épilepsie (convulsions) : perte de connaissance accompagnée de tremblements involontaires			X
Symptômes évoquant le phénomène de Raynaud : décoloration des mains et des pieds, douleur, sensation de froid et (ou) engourdissements		X	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse, troubles de l'élocution, problèmes de vision, maux de tête, étourdissements			X
Maladie grave de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : enflure ou grave éruption cutanée se manifestant par l'apparition de cloques sur la peau et les muqueuses			X

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

Conserver pms-AMPHETAMINES XR à la température ambiante (de 15 à 30°C) dans un contenant étanche et résistant à la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-AMPHETAMINES XR, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ([https:// \(https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp)), le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou en téléphonant le 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par

Pharmascience Inc.

Montréal, Québec

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision: 21 juin 2021