

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **PRO-LISDEXAMFETAMINE**

Capsules de dimésylate de lisdexamfétamine

Capsules, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, pour prise orale

Stimulant du système nerveux central

Pro Doc Ltée.  
2925 Boulevard Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date d'approbation initiale:  
6 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 285050

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

N/A

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	8
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose omise .....	10
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	19
7.1.1 Femmes enceintes.....	19
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées .....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>20</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	25
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	28

8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	29
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	30
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>31</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	31
9.4	Interactions médicament-médicament	32
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	34
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b>	<b>35</b>
10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique	35
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b>	<b>39</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	<b>39</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>40</b>
14.1	Études cliniques par indication	40
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	58
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b>	<b>58</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b>	<b>58</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN</b>	<b>60</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b>	<b>61</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

PRO-LISDEXAMFETAMINE (capsules de dimésylate de lisdexamfétamine), en capsules, est indiqué pour le traitement :

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

Les épisodes récurrents d'accès hyperphagique sont caractérisés par :

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

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

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

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

#### **TDAH**

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV-TR®) signifie que les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et/ou d'inattention entraînent un dysfonctionnement et qu'ils sont apparus avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants, doivent être plus graves que ceux qu'on observe généralement chez des personnes arrivées à un stade de développement similaire, doivent causer des troubles fonctionnels importants sur le plan clinique (p. ex., difficultés sociales, scolaires ou professionnelles), et doivent être présents dans au moins 2 contextes (p. ex., à l'école ou au travail, et à la maison). Aucun autre trouble mental ne doit être une cause plus probable des symptômes. Dans le cas du type inattention, au moins 6 des symptômes ci-après doivent être présents depuis au moins 6 mois : manque d'attention aux détails/erreurs d'inattention, manque d'attention soutenue, piètre capacité d'écoute, incapacité de mener une tâche à bien, difficulté à organiser ses activités ainsi que tendance à éviter les tâches exigeant

un effort mental soutenu, à égarer des objets, à se laisser facilement distraire ou à oublier. Dans le cas du type hyperactivité-impulsivité, au moins 6 des symptômes ci-après doivent être présents depuis au moins 6 mois (ou des symptômes équivalents dans le cas des adultes) : tendance à remuer/se tortiller, à se lever de son siège, à courir et à grimper lorsqu'un tel comportement est inapproprié, difficulté à s'adonner à des activités calmes, tendance à être constamment en mouvement, à parler de façon excessive et à couper la parole aux autres, incapacité d'attendre son tour et tendance à s'imposer. Dans le cas du type mixte, le diagnostic doit reposer sur les critères combinés d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité.

### **Considérations diagnostiques particulières**

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

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

PRO-LISDEXAMFETAMINE est indiqué comme partie intégrante d'un programme thérapeutique global du TDAH, qui peut comprendre d'autres mesures (soutien psychologique, pédagogique et social) chez les patients touchés par ce syndrome. Le traitement médicamenteux n'est pas recommandé chez tous les patients atteints de TDAH, et n'est pas indiqué chez le patient qui présente des symptômes consécutifs à des facteurs environnementaux et/ou à d'autres troubles psychiatriques primaires, dont la psychose. Le placement dans un milieu scolaire approprié est essentiel après un diagnostic de TDAH, et une intervention psychosociale s'avère souvent utile. Lorsque les mesures correctives employées seules sont insuffisantes, la décision de prescrire un traitement médicamenteux dépend de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité des symptômes du patient et du degré de dysfonctionnement.

### **Emploi prolongé**

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

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

## **1.1 Enfants**

### **TDAH**

Enfants (6 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du PRO-LISDEXAMFETAMINE dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez ces patients.

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Les amphétamines ne doivent pas être administrées à des enfants de moins de 6 ans atteints de TDAH.

## **AH**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **1.2 Personnes âgées**

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

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

PRO-LISDEXAMFETAMINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

PRO-LISDEXAMFETAMINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent les problèmes de santé suivants :

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

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

#### Mises en garde et précautions importantes

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

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

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

PRO-LISDEXAMFETAMINE ne doit pas, en général, être utilisé chez les patients que l'on sait atteints d'anomalies cardiaques structurales graves ou d'autres troubles cardiaques graves (p. ex., cardiomyopathie, graves anomalies du rythme cardiaque) qui pourraient les rendre plus vulnérables aux effets sympathomimétiques des médicaments utilisés dans le traitement du TDAH ou de l'AH (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

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

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

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

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

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

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

**Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants (âgés d'au moins 6 ans), les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes (âgés de 18 à 65 ans)**

**L'administration de PRO-LISDEXAMFETAMINE aux enfants âgés de moins de 6 ans n'est pas approuvée.**

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

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

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

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

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

#### **Emploi prolongé**

Le TDAH peut nécessiter un traitement médicamenteux de longue durée. L'efficacité du PRO-LISDEXAMFETAMINE pour maintenir le contrôle des symptômes chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints de TDAH a été étudiée dans le cadre d'un essai de 6 semaines d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement d'au moins 26 semaines par le PRO-LISDEXAMFETAMINE. L'efficacité du PRO-LISDEXAMFETAMINE pour maintenir la maîtrise des

symptômes chez les adultes (âgés de 18 à 55 ans) atteints de TDAH a été étudiée durant un essai de 6 semaines d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, chez des sujets ayant reçu en mode ouvert un traitement documenté d'au moins 6 mois par le PRO-LISDEXAMFETAMINE. Les sujets affectés au PRO-LISDEXAMFETAMINE pendant la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire ont continué de prendre la même dose que celle qu'ils utilisaient durant la phase en mode ouvert afin de confirmer la réponse qu'ils avaient obtenue (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

Les médecins qui choisissent de prescrire PRO-LISDEXAMFETAMINE dans le traitement du TDAH durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient. Dans la mesure du possible, il faut interrompre l'administration du médicament de temps à autre pour vérifier si la récurrence des symptômes des troubles du comportement justifie la poursuite du traitement.

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

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

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

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

#### **4.4 Administration**

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

PRO-LISDEXAMFETAMINE peut être pris avec ou sans aliments.

Les capsules PRO-LISDEXAMFETAMINE peuvent être avalées telles quelles ou être ouvertes, et la totalité de leur contenu vidée et mélangée dans du yogourt ou dans un verre d'eau ou de jus d'orange. Si le contenu de la capsule renferme de la poudre compactée, on peut utiliser une cuillère pour disperser la poudre dans le yogourt ou le liquide. Il faut mélanger le contenu jusqu'à dispersion complète. Le patient doit boire tout le mélange de yogourt ou de liquide **immédiatement**; il ne faut pas le conserver pour un usage ultérieur. L'ingrédient actif se dissout complètement une fois dispersé dans l'eau; cependant, une pellicule renfermant des

ingrédients inactifs peut demeurer dans le verre ou le contenant une fois le mélange avalé. Le patient ne doit pas prendre moins d'une capsule par jour, et il ne faut pas diviser la dose d'une capsule.

Les capsules PRO-LISDEXAMFETAMINE peuvent être remplacées par les comprimés à croquer de PRO-LISDEXAMFETAMINE unité pour unité et selon la même mesure (par exemple, une capsule à 30 mg équivaut à un comprimé à croquer à 30 mg) [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

#### 4.5 Dose omise

On doit dire aux patients que s'ils oublient de prendre leur dose le matin, ils doivent attendre au lendemain et prendre la dose prescrite à l'heure habituelle, le matin. Leur préciser qu'ils ne doivent pas doubler la dose.

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

### 5 SURDOSAGE

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

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

**Traitement :** La prise en charge de l'intoxication aiguë par des amphétamines est en grande partie symptomatique et comprend notamment un lavage gastrique et l'administration de charbon activé, d'un cathartique et de sédatifs. L'acidification de l'urine accroît l'excrétion d'amphétamines, mais pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë en présence de myoglobulinurie. Si le surdosage d'amphétamines entraîne une hypertension aiguë grave, l'administration de phentolamine par voie intraveineuse a été proposée. Cependant, dans la plupart des cas, la tension artérielle diminue graduellement lorsque la sédation est suffisante.

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

La lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas dialysables.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules se compose d'encre comestible (hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol, shellac), de gélatine, de dioxyde de titane et d'au moins un des ingrédients suivants : bleu FD et C n°1, bleu FD et C n°2, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune.

Les capsules PRO-LISDEXAMFETAMINE sont conçues pour l'administration orale uniquotidienne.

Les capsules PRO-LISDEXAMFETAMINE renferment 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg de dimésylate de lisdexamfétamine.

Le tableau ci-dessous indique l'équivalence en dextroamphétamine sous forme de base.

dimésylate de lisdexamfétamine	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg
Équivalence en dextroamphétamine sous forme de base	3 mg	5,9 mg	8,9 mg	11,9 mg	14,8 mg	17,8 mg	20,8 mg

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 10 mg :** corps chair/coiffe chair (inscription LI 10), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 20 mg :** corps brun clair/coiffe brun clair (inscription LI 20), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 30 mg :** corps blanc/coiffe rouge (inscription LI 30), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 40 mg :** corps blanc/coiffe vert foncé (inscription LI 40), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 50 mg :** corps blanc/coiffe bleue (inscription LI 50), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 60 mg :** corps turquoise/coiffe turquoise (inscription LI 60), flacons de 100.

**Capsule PRO-LISDEXAMFETAMINE dosée à 70 mg :** corps bleu/coiffe rouge (inscription LI 70), flacons de 100.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

La quantité d'amphétamines prescrite ou remise en une fois doit être aussi faible que possible afin de réduire au minimum les risques de surdosage. PRO-LISDEXAMFETAMINE doit être employé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres agents sympathomimétiques.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour une analyse des données obtenues chez l'animal.

### Cardiovasculaire

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

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

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

### Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves :

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

### Hypertension et autres troubles cardiovasculaires :

On sait que les stimulants du SNC tels que le PRO-LISDEXAMFETAMINE provoquent une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Des hausses moyennes modestes (d'environ 2 à 4 mmHg et 3 à 6 bpm, respectivement) ont été observées au cours des essais cliniques, et ces augmentations peuvent être plus marquées chez certaines personnes. Même si les variations moyennes de la fréquence cardiaque et de la TA ne devraient pas entraîner à elles seules de conséquences à court terme, on doit être à l'affût de variations plus importantes de ces paramètres chez tous les patients.

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

### ***Accès hyperphagique***

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

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

#### ***Enfants et adolescents***

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

#### ***Adultes***

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

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

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

Tous les médicaments dotés d'effets sympathomimétiques qui sont prescrits pour le traitement du TDAH ou de l'AH doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui : a) pratiquent une

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

### **Dépendance/tolérance**

La consommation abusive d'amphétamines est un problème important (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [14 ÉTUDES CLINIQUES, Études sur l'emploi abusif et la pharmacodépendance](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Données non cliniques sur la consommation abusive](#)). Des cas de tolérance, de dépendance psychologique extrême et de dysfonctionnement social grave ont été signalés. Des rapports font état de patients ayant pris des doses plusieurs fois supérieures à celles recommandées. On doit prescrire ou délivrer la dose la plus faible possible à la fois et ne surtout pas négliger la possibilité d'une tolérance et d'une dépendance psychologique, en particulier en cas de consommation excessive. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on cherche à déterminer si un patient est un bon candidat au traitement par le PRO-LISDEXAMFETAMINE, et tout particulièrement si le patient a des antécédents de consommation excessive d'alcool, de médicaments ou de drogues/de dépendance à des substances.

L'arrêt brusque du traitement après l'emploi prolongé de fortes doses provoque une fatigue extrême et un état dépressif; il entraîne aussi des changements sur l'électroencéphalogramme (EEG) de sommeil. Une supervision minutieuse est donc recommandée pendant le sevrage. Les manifestations d'une intoxication chronique par les amphétamines sont notamment des dermatoses graves, une insomnie marquée, de l'irritabilité, de l'hyperactivité et des changements de la personnalité. La manifestation la plus grave de l'intoxication chronique est la psychose, souvent impossible à distinguer cliniquement de la schizophrénie.

Voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES, Études sur l'emploi abusif et la pharmacodépendance](#) pour obtenir des précisions sur les études relatives au potentiel d'emploi abusif.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

## Endocrinien/métabolisme

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

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

#### *Enfants et adolescents atteints de TDAH ayant participé aux essais cliniques sur le PRO-LISDEXAMFETAMINE*

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

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

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

Des données publiées sur d'autres stimulants indiquent que, chez des enfants âgés de 7 à 10 ans, on observe un ralentissement transitoire de la vitesse de croissance sans signes d'un rebond de croissance pendant cette période du développement. Dans un essai contrôlé sur une amphétamine (rapport d'énantiomères des formes *d*- et *l*- de 3 :1) mené chez des adolescents, la variation moyenne du poids par rapport au poids initial au cours des 4 premières semaines de traitement a été de -1,1 lb et de -2,8 lb, respectivement, chez les patients recevant 10 mg et 20

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

## **Neurologique**

### **Crises épileptiques**

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

### **Tics**

Des rapports indiquent que les amphétamines exacerbent les tics moteurs et vocaux associés au syndrome de Gilles de La Tourette. Par conséquent, les stimulants ne doivent être utilisés qu'après une évaluation clinique minutieuse des tics dus à ce syndrome chez les patients touchés et leurs familles.

### **Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un état pouvant mettre la vie des patients en danger. Ce syndrome a été rapporté avec la prise d'amphétamines, y compris le PRO-LISDEXAMFETAMINE, en particulier au cours de l'utilisation concomitante d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (triptans) et les antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> comptent parmi les autres agents sérotoninergiques couramment utilisés (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypotonie, température corporelle  $\geq 38$  °C et clonus oculaire ou inductible

Lorsque l'administration de PRO-LISDEXAMFETAMINE en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement l'état du patient, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de dose. Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du

traitement avec l'agent sérotoninergique (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Ophtalmologique**

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

### **Psychiatrique**

#### **Antécédents de psychose :**

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

#### **Dépistage du trouble bipolaire chez les patients :**

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

#### **Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques :**

L'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques pendant le traitement telles les hallucinations, les idées délirantes ou la manie chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie peut découler de l'utilisation de stimulants aux doses usuelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager la possibilité que le stimulant administré joue un rôle, auquel cas il pourrait être approprié de cesser le traitement. Selon une analyse des données groupées recueillies dans plusieurs études de courte durée contrôlées par placebo, de tels symptômes sont survenus chez environ 0,1% des patients traités par un stimulant (4 patients ont présenté de telles manifestations sur les 3 482 patients exposés au méthylphénidate pendant plusieurs semaines ou à une amphétamine aux doses habituelles) comparativement à aucun patient du groupe placebo.

#### **Agressivité :**

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

#### **Comportement et idées suicidaires :**

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire,

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

### **Rénal**

En raison d'une diminution de la clairance chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose maximale ne doit pas dépasser 50 mg/jour. On doit envisager de réduire la dose encore plus chez les patients sous dialyse (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

La lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ne sont pas dialysables.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

### **Fertilité**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

### **Risque tératogène**

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

### **Vasculaire**

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

Les stimulants, comme le PRO-LISDEXAMFETAMINE, sont associés à la survenue d'une vasculopathie périphérique, incluant le phénomène de Raynaud. Les signes et les symptômes d'une telle atteinte sont généralement légers et intermittents, mais on observe, quoique très rarement, des séquelles comme l'ulcération des extrémités et/ou la dégradation des tissus mous. Les rapports de pharmacovigilance font état d'effets secondaires à la vasculopathie périphérique (dont le phénomène de Raynaud) survenus aux doses thérapeutiques, dans tous les groupes d'âge et à tous les stades du traitement. Habituellement, ces effets s'atténuent

après une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement. Chez les patients qui reçoivent des stimulants, il faut demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme témoignant d'un problème de circulation dans les extrémités. Dans certains cas, il peut être souhaitable d'approfondir l'évaluation clinique (p. ex., orienter le patient vers un rhumatologue).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les effets du PRO-LISDEXAMFETAMINE sur le travail et l'accouchement chez l'être humain sont inconnus.

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

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

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants**

#### **TDAH**

Enfants (6 à 17 ans) : PRO-LISDEXAMFETAMINE est indiqué chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

Enfants ( $\leq 6$  ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Les effets à long terme des amphétamines chez les enfants n'ont pas été clairement établis (voir [1.1 Enfants](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile](#)).

#### **AH**

Enfants (0 à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

Les effets indésirables observés lors du traitement par le PRO-LISDEXAMFETAMINE reflètent en majeure partie ceux couramment associés à l'utilisation des amphétamines. Lors des essais cliniques sur le TDAH, environ le tiers des enfants, des adolescents et des adultes traités par le PRO-LISDEXAMFETAMINE ont signalé une diminution de l'appétit et une insomnie. La sécheresse buccale, les céphalées et la douleur abdominale haute figurent au nombre des autres effets indésirables très fréquents du médicament. Les effets indésirables des stimulants surviennent généralement au début du traitement et tendent à diminuer avec le temps<sup>8</sup>.

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

##### **Accès hyperphagique (AH)**

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

#### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Dans le cadre du programme de développement ayant précédé sa mise en marché, le PRO-LISDEXAMFETAMINE a fait l'objet d'essais cliniques sur le TDAH chez une population totale de 992 participants (345 enfants âgés de 6 à 12 ans, 233 adolescents âgés de 13 à 17 ans, 358

patients adultes et 56 sujets adultes en bonne santé). Parmi ceux-ci, les 345 enfants (âgés de 6 à 12 ans) ont été évalués lors de 2 essais cliniques contrôlés (1 avec groupes parallèles et 1 avec permutation), d'un essai de prolongation en mode ouvert et d'une étude pharmacologique portant sur une dose unique, 233 adolescents (âgés de 13 à 17 ans) ont pris part à une étude clinique contrôlée et 358 patients adultes ont participé à une étude clinique contrôlée et une étude de prolongation en mode ouvert.

Les renseignements sur l'innocuité du médicament dans le traitement du TDAH sont fondés sur les données des essais cliniques contrôlés de 4 semaines avec groupes parallèles menés auprès d'enfants, d'adolescents et d'adultes atteints de TDAH. Les réactions indésirables ont été évaluées à partir des effets indésirables observés, des résultats d'examen physiques, des signes vitaux, des mesures du poids, des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG).

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

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

Les effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques contrôlés sur le TDAH chez au moins 1% des patients traités par le PRO-LISDEXAMFETAMINE et dont la fréquence a été plus élevée que chez les patients sous placebo sont présentés comme suit : les enfants (âgés de 6 à 12 ans), dans le [Tableau 3](#), les adolescents (âgés de 13 à 17 ans), dans le [Tableau 4](#), et les adultes, dans le [Tableau 1](#).

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

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

#### **Adultes atteints de TDAH**

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

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

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

<b>Appareil ou système</b> Terme privilégié	<b>PRO-LISDEXAMFETAMINE</b> n = 358 (%)	<b>Placebo</b> n = 62 (%)
<b>Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux</b>		
Dyspnée	2	0
<b>Cardiaque</b>		
Palpitations	2	0
Tachycardie	1	0
<b>Épreuves</b>		
Perte de poids	3	0
Augmentation de la tension artérielle	3	0
<b>Gastro-intestinal</b>		
Sécheresse buccale	26	3
Nausées	7	0
Diarrhée	7	0
Douleur abdominale haute	3	2
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	27	2
Anorexie	5	0
<b>Peau et tissu sous-cutané</b>		
Hyperhidrose	3	0
Éruption cutanée	1	0
<b>Psychiatrique</b>		
Insomnie	19	5
Anxiété	6	0
Insomnie d'endormissement	5	3
Insomnie de maintien	4	0
Agitation	3	0
Impatience motrice	3	0
Baisse de la libido	1	0
Logorrhée	1	0
<b>Seins et appareil reproducteur</b>		
Dysfonction érectile	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Céphalées	21	13
Tremblements	2	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Nervosité	4	0

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

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

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

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

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

### **Accès hyperphagique (AH)**

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

Les effets indésirables ont été évalués à partir des effets indésirables observés, des résultats d'examens physiques, des signes vitaux, des mesures du poids, des épreuves de laboratoire et des électrocardiogrammes (ECG).

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

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

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

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

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

<b>Système, appareil ou organe</b> Terme privilégié	<b>PRO- LISDEXAMFETAMINE</b> n = 373 (%)	<b>Placebo</b> n = 372 (%)
Prurit	2	1

<sup>a</sup> Comprend les termes privilégiés « augmentation de la fréquence cardiaque » et « tachycardie ».

<sup>b</sup> Comprend les termes privilégiés « anorexie » et « diminution de l'appétit ».

<sup>c</sup> Comprend les termes privilégiés « dysgueusie », « agueusie », « hypogueusie » et « hypergueusie ».

<sup>d</sup> Comprend les termes privilégiés « insomnie », « insomnie d'endormissement » et « insomnie de maintien ».

<sup>e</sup> Le dénominateur inclut seulement les sujets de sexe masculin (PRO-LISDEXAMFETAMINE n=49, placebo n=56).

### *Effets indésirables associés à l'abandon du traitement durant les essais cliniques sur l'AH*

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

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

#### **Enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH**

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

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

Appareil ou système Terme privilégié	PRO-LISDEXAMFETAMINE n = 218 (%)	Placebo n = 72 (%)
<b>Épreuves</b>		
Perte de poids	9	1
<b>Gastro-intestinal</b>		
Douleur abdominale haute	12	6
Vomissements	9	4
Nausées	6	3
Sécheresse buccale	5	0
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	39	4
Anorexie	2	0
<b>Peau et tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	3	0
<b>Psychiatrique</b>		
Insomnie	19	3
Irritabilité	10	0
Insomnie d'endormissement	4	0
Labilité émotionnelle	3	0
Tic	2	0
Symptômes obsessionnels compulsifs	1	0
Agitation	1	0
Agressivité	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Céphalées	12	10
Étourdissements	5	0
Somnolence	2	1
Hyperactivité psychomotrice	1	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Pyrexie	2	1

Remarque : Le tableau présente les effets dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par le PRO-LISDEXAMFETAMINE que chez les patients sous placebo. Effet indésirable du médicament dont la fréquence a été plus élevée ou égale chez les patients sous placebo : fatigue.

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

Neuf pour cent (20/218) des enfants âgés de 6 à 12 ans ont cessé de prendre le PRO-LISDEXAMFETAMINE à cause d'effets indésirables comparativement à 1% (1/72) des patients sous placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'arrêt du traitement et considérés comme liés au médicament (c'est-à-dire ayant mené à l'arrêt du traitement chez au moins 1% des patients traités par le PRO-LISDEXAMFETAMINE et dont la fréquence était au

moins le double de celle observée avec le placebo) étaient les critères de voltage électrocardiographique positifs indiquant une hypertrophie ventriculaire, un tic, les vomissements, l'hyperactivité psychomotrice, une diminution de l'appétit, l'insomnie et une éruption cutanée (2/218 patients chacun; 1%).

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

Lors des essais menés chez des enfants (âgés de 6 à 12 ans), le PRO-LISDEXAMFETAMINE a eu un effet proportionnel à la dose sur le poids corporel des participants en 4 semaines (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

#### **Adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TDAH**

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

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

<b>Appareil ou système</b> Terme privilégié	<b>PRO- LISDEXAMFETAMINE</b> n = 233 (%)	<b>Placebo</b> n = 77 (%)
<b>Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux</b>		
Dyspnée	1	0
<b>Cardiaque</b>		
Palpitations	2	1
<b>Épreuves</b>		
Perte de poids	9	0
Augmentation de la tension artérielle	1	0
<b>Gastro-intestinal</b>		
Sécheresse buccale	4	1
Nausées	4	3
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	34	3
Anorexie	2	0
<b>Psychiatrique</b>		
Insomnie	11	4
Irritabilité	7	4

Appareil ou système Terme privilégié	PRO- LISDEXAMFETAMINE n = 233 (%)	Placebo n = 77 (%)
Insomnie d'endormissement	3	0
Labilité émotionnelle	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Céphalées	15	13
Tremblements	2	0
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>		
Fatigue	4	3

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

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

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

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

Lors des essais menés chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans), le PRO-LISDEXAMFETAMINE a eu un effet proportionnel à la dose sur le poids corporel des participants en 4 semaines (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **Adultes atteints de TDAH**

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

**Gastro-intestinal** : vomissements

**Oculaire** : vision brouillée

**Peau et tissu sous-cutané** : urticaire

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

**Système nerveux** : hyperactivité psychomotrice, somnolence

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

#### **Adultes atteints d'AH**

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques : Les effets indésirables énumérés ci-dessous proviennent d'une évaluation des données d'études de phases II et III

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

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

**Oculaire** : *peu fréquents* : vision brouillée

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

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

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

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

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

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

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

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

**Vasculaire** : *peu fréquents* : hypertension, hypertension diastolique, phénomène de Raynaud

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

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants**

#### **Enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH**

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

**Appareil respiratoire, thoracique et organes médiastinaux** : dyspnée

**Cardiaque** : palpitations, tachycardie  
**Épreuves** : augmentation de la tension artérielle  
**Gastro-intestinal** : diarrhée  
**Oculaire** : mydriase, vision brouillée  
**Psychiatrique** : dépression, dysphorie, logorrhée  
**Système immunitaire** : hypersensibilité  
**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : nervosité

#### Enfants âgés de 12 à 17 ans atteints de TDAH

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

**Cardiaque** : tachycardie  
**Gastro-intestinal** : douleur abdominale haute  
**Peau et tissu sous-cutané** : éruption cutanée, urticaire  
**Psychiatrique** : agressivité, anxiété, dermatillomanie, impatience motrice  
**Système nerveux** : hyperactivité psychomotrice, somnolence  
**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : nervosité, pyrexie  
**Seins et appareil reproducteur** : dysfonction érectile

#### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tableau 5 – Effets indésirables observés après la commercialisation

Système, appareil ou organe	Terme privilégié
<b>Cardiaque</b>	Cardiomyopathie Palpitations
<b>Hépatobiliaire</b>	Hépatite éosinophilique
<b>Oculaire</b>	Diplopie Mydriase Vision brouillée
<b>Appareil locomoteur et tissu conjonctif</b>	Rhabdomyolyse
<b>Peau et tissu sous-cutané</b>	Angioœdème Hyperhidrose Syndrome de Stevens-Johnson Urticaire
<b>Psychiatrique</b>	Agitation Agressivité Anxiété Bruxisme Comportement suicidaire Dépression Dermatillomanie Dysphorie Épisodes psychotiques Euphorie Hallucinations

	Logorrhée Manie Tic
<b>Systeme nerveux</b>	Crise épileptique Dysgueusie Dyskinésie Impatience motrice Somnolence Tremblements
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Hypersensibilité Réaction anaphylactique
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Constipation, ischémie intestinale
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	Douleur à la poitrine Fatigue
<b>Troubles vasculaires</b>	Phénomène de Raynaud, épistaxis, contusion

### Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Dans certains cas, des maladies concomitantes peuvent avoir contribué à ces manifestations (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Utilisation concomitante de lisdexamfétamine et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine oxydase \(IMAO\)](#)]

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La lisdexamfétamine n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P450 (CYP). La pharmacocinétique de la dextroamphétamine, le métabolite actif de la lisdexamfétamine, n'a pas été affectée, ou l'a été que très faiblement, par l'administration conjointe de PRO-LISDEXAMFETAMINE et de l'oméprazole, de la guanfacine à libération prolongée ou de la venlafaxine à libération prolongée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Le PRO-LISDEXAMFETAMINE doit être administré avec prudence en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques, notamment les triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opioïdes, le lithium, le millepertuis et les IMAO, en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant ci-après sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c'est-à-dire, les médicaments dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée).

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

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

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

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

### **Agents dont les concentrations sanguines peuvent être modifiées par le PRO-LISDEXAMFETAMINE**

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

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

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

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

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

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

### **Agents sérotoninergiques**

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu en association avec l'utilisation d'amphétamines, comme le PRO-LISDEXAMFETAMINE, lorsque celles-ci étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il a également été signalé en association avec un surdosage d'amphétamines, y compris avec le PRO-LISDEXAMFETAMINE (voir [5 SURDOSAGE](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)). Aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a cependant été signalé lorsque le PRO-LISDEXAMFETAMINE a été administré avec des ISRS et des IRSN durant les essais cliniques.

Comme ce syndrome peut entraîner des troubles potentiellement mortels (caractérisés par plusieurs symptômes évocateurs, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, altérations de l'état mental telles que confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma), le traitement par les agents sérotoninergiques doit être arrêté dans l'éventualité où le patient manifeste ces symptômes et un traitement symptomatique de soutien doit être initié. PRO-LISDEXAMFETAMINE doit être utilisé avec prudence en association avec les agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques (p. ex., triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opiacés, lithium, millepertuis, IMAO) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

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

- *Adrénolytiques* : Comme leur activité pharmacologique le laisse présager, les adrénolytiques sont inhibés par les amphétamines.
- *Antihypertenseurs* : Les amphétamines peuvent neutraliser l'effet hypotenseur des antihypertenseurs.

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

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

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

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

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Il faut utiliser le PRO-LISDEXAMFETAMINE avec prudence en concomitance avec le millepertuis (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

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

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le PRO-LISDEXAMFETAMINE est un promédicament de la dextroamphétamine. Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques dotées d'une activité stimulante sur le système nerveux central (SNC); elles ne sont pas des catécholamines. Les amphétamines bloquent le recaptage de la noradrénaline et de la dopamine dans le neurone présynaptique et augmentent la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal. La molécule mère, la lisdexamfétamine, ne se lie pas aux sites responsables du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine in vitro. Leur mode d'action thérapeutique en présence du TDAH est inconnu.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

Des études portant sur la pharmacocinétique de la dextroamphétamine (après l'administration par voie orale de PRO-LISDEXAMFETAMINE) ont été menées chez des adultes en bonne santé (capsules et comprimés à croquer) et des enfants (âgés de 6 à 12 ans) [capsules] atteints de TDAH. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de PRO-LISDEXAMFETAMINE en capsules, il a été établi que les propriétés pharmacocinétiques de la dextroamphétamine sont linéaires chez les enfants âgés de 6 à 12 ans aux doses allant de 30 mg à 70 mg, et chez les adultes aux doses allant de 50 mg à la dose supratherapeutique de 150 mg. Aucune accumulation de dextroamphétamine, selon l'aire sous la courbe (ASC), n'a été observée à l'état d'équilibre chez des adultes en bonne santé. Aucune accumulation de PRO-LISDEXAMFETAMINE n'a été signalée après une administration quotidienne du médicament pendant 7 jours consécutifs.

### Absorption

Le PRO-LISDEXAMFETAMINE administré par voie orale est rapidement absorbé dans le tractus

gastro-intestinal.

### **Capsules**

Mesuré chez 18 enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH à jeun depuis la veille (8 heures), le  $T_{max}$  de la dextroamphétamine après l'administration par voie orale d'une dose unique de 30 mg, de 50 mg ou de 70 mg de PRO-LISDEXAMFETAMINE était d'environ 3,5 heures. Le  $T_{max}$  du PRO-LISDEXAMFETAMINE s'établissait à environ 1 heure.

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

### **Métabolisme**

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

On indique que l'amphétamine est oxydée en position 4 de l'anneau benzène pour former de la 4-hydroxyamphétamine ou sur la chaîne latérale des carbones- $\alpha$  ou  $\beta$  pour former de l'alpha-hydroxy-amphétamine ou de la noradrénaline, respectivement. La noradrénaline et la 4-hydroxy-amphétamine sont toutes les deux actives, et chacune est oxydée pour former de la 4-hydroxy-noradrénaline. L'alpha-hydroxyamphétamine subit une désamination pour former de la phénylacétone, ce qui finit par former de l'acide benzoïque et son glucuronide ainsi que de l'acide hippurique, par conjugaison avec la glycine.

Bien que les enzymes intervenant dans le métabolisme de l'amphétamine n'aient pas été clairement définies, on sait que la CYP2D6 participe à la formation de la 4-hydroxy-amphétamine. Comme la CYP2D6 est génétiquement polymorphe, des variations du métabolisme de l'amphétamine au sein de la population sont possibles.

### **Élimination**

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

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

L'administration orale de PRO-LISDEXAMFETAMINE, comparativement au sulfate de dextroamphétamine, a permis de mettre en évidence que la biodisponibilité (ASC) de la dextroamphétamine à partir du promédicament était à peu près comparable à celle des doses quasi-thérapeutiques équivalentes chez l'humain. Cependant, à des doses élevées largement supérieures à la marge thérapeutique, l'ASC et la  $C_{max}$  de la dextroamphétamine provenant du PRO-LISDEXAMFETAMINE étaient considérablement moins élevées que celles de la dextroamphétamine provenant du sulfate de dextroamphétamine.

L'absorption de la dose de PRO-LISDEXAMFETAMINE administrée par voie orale s'est accrue de façon non linéaire avec l'augmentation de la dose. Après son administration par voie orale, le PRO-LISDEXAMFETAMINE a affiché une clairance supérieure à celle de la dextroamphétamine. Lorsque le PRO-LISDEXAMFETAMINE est administré par voie parentérale, la dextroamphétamine est libérée à retardement et de façon graduelle et les concentrations maximales sont substantiellement atténuées comparativement à la dextroamphétamine à libération immédiate.

L'administration orale de PRO-LISDEXAMFETAMINE a permis de mettre en évidence que le PRO-LISDEXAMFETAMINE n'était pas détecté dans le tissu cérébral du rat. Les principaux métabolites du PRO-LISDEXAMFETAMINE après l'administration orale sont l'amphétamine glucuronique et l'amphétamine. Ces deux fragments représentaient plus de 90% des métabolites totaux décelés dans le plasma après l'administration orale.

Après l'administration par voie intraveineuse, de petites quantités de PRO-LISDEXAMFETAMINE hydroxylé ont été observées dans le plasma. Les principaux métabolites issus de l'administration par voie intraveineuse du PRO-LISDEXAMFETAMINE étaient l'amphétamine glucuronique et l'amphétamine comme dans le cas de l'administration orale.

Des expériences menées *in vitro* ont montré que l'incubation du PRO-LISDEXAMFETAMINE dans des suspensions de microsomes hépatiques humains n'entraînait aucune inhibition significative d'un ensemble d'isoenzymes du cytochrome CYP450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'avait aucun effet sur l'induction de l'activité des enzymes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 dans des hépatocytes humains frais en culture. Le PRO-LISDEXAMFETAMINE était stable en présence de microsomes humains et d'hépatocytes frais isolés chez l'humain et le rat. Aucun métabolite du PRO-LISDEXAMFETAMINE n'a été observé.

Des expériences *in vitro* effectuées sur des microsomes humains font ressortir une faible inhibition du CYP2D6 par l'amphétamine et une faible inhibition des CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4 par un ou plusieurs métabolites. Bien que la portée clinique de cette interaction soit sans doute minime, il convient d'en tenir compte lors de l'administration de médicaments métabolisés par ces voies.

Le PRO-LISDEXAMFETAMINE et la dextroamphétamine ne sont ni des substrats *in vitro* de la glycoprotéine P (P-gp) ni des inhibiteurs *in vitro* du transport de la P-gp dans les monocouches; il est donc peu probable qu'ils interviennent dans des interactions cliniques avec des

médicaments transportés par cette pompe d'efflux qu'est la P-gp.

L'excrétion urinaire était la principale voie d'élimination, représentant environ 77% et 87% de la dose administrée chez les hommes et les femmes, respectivement. L'excrétion dans les fèces ne représentait que 10,9% et 3,9% chez les hommes et les femmes, respectivement. Quant à l'élimination de la radioactivité dans les urines et les fèces, elle s'est produite en grande partie au cours des 48 premières heures suivant l'administration de la dose.

L'excrétion du PRO-LISDEXAMFETAMINE radiomarké a été évaluée chez des rats intacts ayant subi une canulation biliaire. Le PRO-LISDEXAMFETAMINE a été rapidement éliminé après une administration par voie orale ou intraveineuse. L'excrétion biliaire cumulée au cours des 48 premières heures suivant l'administration de la dose représentait environ 14% et 12% de la dose chez les rats mâles et femelles, respectivement. La majeure partie de la radioactivité excrétée dans la bile l'a été dans les 8 heures suivant l'administration de la dose. L'ASC<sub>dern.</sub> du promédicament était similaire chez les rats intacts et les rats ayant subi une canulation biliaire, sans disparité liée au sexe. À la lumière de ces résultats, l'excrétion biliaire ne semble donc pas jouer un rôle majeur dans l'élimination du PRO-LISDEXAMFETAMINE.

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

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

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

**Sexe :** L'exposition systémique à la dextroamphétamine est comparable chez les hommes et les femmes ayant reçu la même dose (mg/kg). L'ASC et la C<sub>max</sub> normalisées en fonction du poids et de la dose étaient respectivement de 22% et de 12% inférieures chez les femmes adultes par rapport aux hommes adultes, le 7<sup>e</sup> jour suivant l'administration de 70 mg/jour de lisdexamfétamine pendant 7 jours. Les valeurs de l'ASC et de la C<sub>max</sub> normalisées en fonction du poids et de la dose étaient identiques chez les filles et les garçons ayant reçu des doses uniques de 30 à 70 mg.

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

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Dans une étude portant sur la pharmacocinétique de la lisdexamfétamine chez des sujets dont la fonction rénale était normale ou altérée, la clairance de la

dextroamphétamine a été réduite de 0,7 L/h/kg chez les sujets normaux à 0,4 L/h/kg chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)].

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

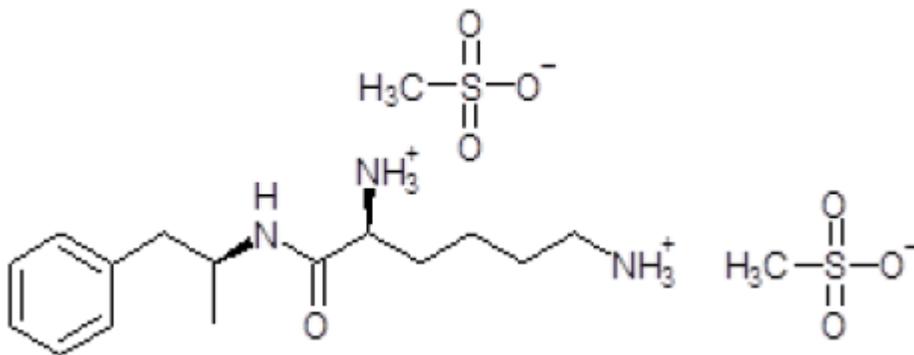
#### Substance pharmaceutique

Nom commun : PRO-LISDEXAMFETAMINE

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>; 455.585 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche très soluble dans l'eau.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

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

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques portant sur le TDAH

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
NRP104.301	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles menée auprès d'enfants âgés de 6 à 12 ans satisfaisant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV (de type mixte ou de type hyperactivité-impulsivité)	Les patients ont été répartis au hasard dans des groupes recevant un traitement par une dose fixe; ces patients ont reçu des doses finales de 30 mg, de 50 mg ou de 70 mg de PRO-LISDEXAMFETAMINE ou un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 4 semaines.	n = 285	9 ans (6-12)	Masculin: 69,1% Féminin: 30,9%

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
NRP104.201	Étude contrôlée par placebo et un agent actif, portant sur des doses multiples, menée à double insu, avec répartition aléatoire en 3 phases et avec triple permutation dans une classe-laboratoire composée d'enfants âgés de 6 à 12 ans satisfaisant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV (de type mixte ou de type hyperactivité-impulsivité)	Après un titrage graduel de la dose de capsules de sels mixtes d'amphétamine à libération prolongée réalisée en mode ouvert sur 3 semaines, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement séquentiel au moyen de la même dose de sels mixtes d'amphétamine en capsules à libération prolongée (10, 20 ou 30 mg), de PRO-LISDEXAMFETAMINE (30, 50 ou 70 mg) ou d'un placebo, administrés 1 fois par jour, le matin, pendant 1 semaine chacun.	n=50	9,1 ans (6-12)	Masculin : 62% Féminin : 38%

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SPD489-305	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans répondant aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV	Dans le cadre de cette étude d'une durée de 4 semaines, les patients ont été répartis au hasard dans une proportion de 1 :1 :1 :1 afin de recevoir chaque matin une dose quotidienne de PRO-LISDEXAMFETAMINE (30, 50 ou 70 mg/jour) ou un placebo d'abord pendant une période d'augmentation obligatoire et graduelle de la dose menée à double insu (3 semaines), puis pendant une période d'entretien (1 semaine). Tous les sujets du groupe de traitement actif ont reçu PRO-LISDEXAMFETAMINE à une dose de 30 mg pendant la première semaine. La dose des sujets ayant été affectés aux groupes à 50 et à 70 mg a été augmentée par paliers de 20 mg par semaine jusqu'à ce qu'ils aient atteint la bonne dose.	n=310	14,6 ans (13-17)	Masculin : 70,3%  Féminin : 29,7%

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
NRP104.303	Étude contrôlée par placebo menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et augmentation obligatoire de la dose chez des adultes âgés de 18 à 55 ans qui répondaient aux critères du TDAH (type mixte ou type hyperactivité-impulsivité) définis dans le DSM-IV	Au cours de cette étude prévoyant une augmentation obligatoire de la dose, les sujets ont été répartis au hasard dans une proportion de 2 :2 :1 dans les 3 groupes de traitement actif (PRO-LISDEXAMFETAMINE) et dans le groupe placebo, respectivement, pour recevoir chaque matin une dose quotidienne pendant 4 semaines. Tous les patients des groupes PRO-LISDEXAMFETAMINE ont amorcé le traitement à une dose de 30 mg/jour. La dose des sujets du groupe à 70 mg a été augmentée de façon graduelle pendant 2 semaines et celle du groupe à 50 mg, pendant 1 semaine. Les patients du groupe à 30 mg ont commencé à recevoir cette dose dès la première semaine de traitement et ont continué de la recevoir durant toute l'étude.	n=420	35,1 ans (18-55)	Masculin : 54,3%  Féminin : 45,7%

## Résultats de l'étude portant sur le TDAH

### Enfants atteints de TDAH

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

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans la population en intention de traiter	<p>Amélioration significative du comportement à la fin de l'étude dans tous les groupes de traitement actif.</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>30 mg : -21,8 (1,60)</p> <p>50 mg : -23,4 (1,56)</p> <p>70 mg : -26,7 (1,54)</p> <p>Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) :</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %<sup>†</sup>)</p> <p>-15,58 (-20,78; -10,38) <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>-17,21 (-22,33; -12,08) <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>-20,49 (-25,63; -15,36) <math>p &lt; 0,0001</math></p>	<p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*</p> <p>-6,2 (1,56)</p>

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

† Test de Dunnett

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

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

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

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

\*  $p < 0,0001$  (analyse de la variance à 2 facteurs; effets du traitement et de la période)  
e.-t. : erreur-type, IC : intervalle de confiance

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

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

### Étude en classe-laboratoire

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

### Adolescents atteints de TDAH

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

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral ( <i>Full Analysis Set</i> )	À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée dans tous les groupes du PRO-LISDEXAMFETAMINE comparativement au placebo.  Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  30 mg : -18,3 (1,25) 50 mg : -21,1 (1,28) 70 mg : -20,7 (1,25)  Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95%†)  -5,5 (-9,7, -1,3) $p=0,0056$ -8,3 (-12,5, -4,1) $p<0,0001$ -7,9 (-12,1, -3,8) $p<0,0001$	Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)*  -12,8 (1,25)

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

† Test de Dunnett

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

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

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

### ***Enfants et adolescents atteints de TDAH***

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

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

principal et ont différé de ceux du groupe placebo de manière statistiquement significative.

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

Critère d'évaluation principal	Résultats et significativité statistique pour les doses administrées	Résultats et significativité statistique pour le placebo ou le traitement de référence
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS ( <i>ADHD Rating Scale</i> ) par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral ( <i>Full Analysis Set</i> )	<p>À la fin de l'étude, une atténuation significative des symptômes du TDAH a été observée comparativement au placebo.</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* -24,3 (1,16)</p> <p>Comparaison (différence corrigée en fonction du placebo) : Variation moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %) -18,6 (-21,5; -15,7) <math>p &lt; 0,001</math></p>	<p>Variation moyenne (moindres carrés) (e.-t.)* -5,7 (1,13)</p>

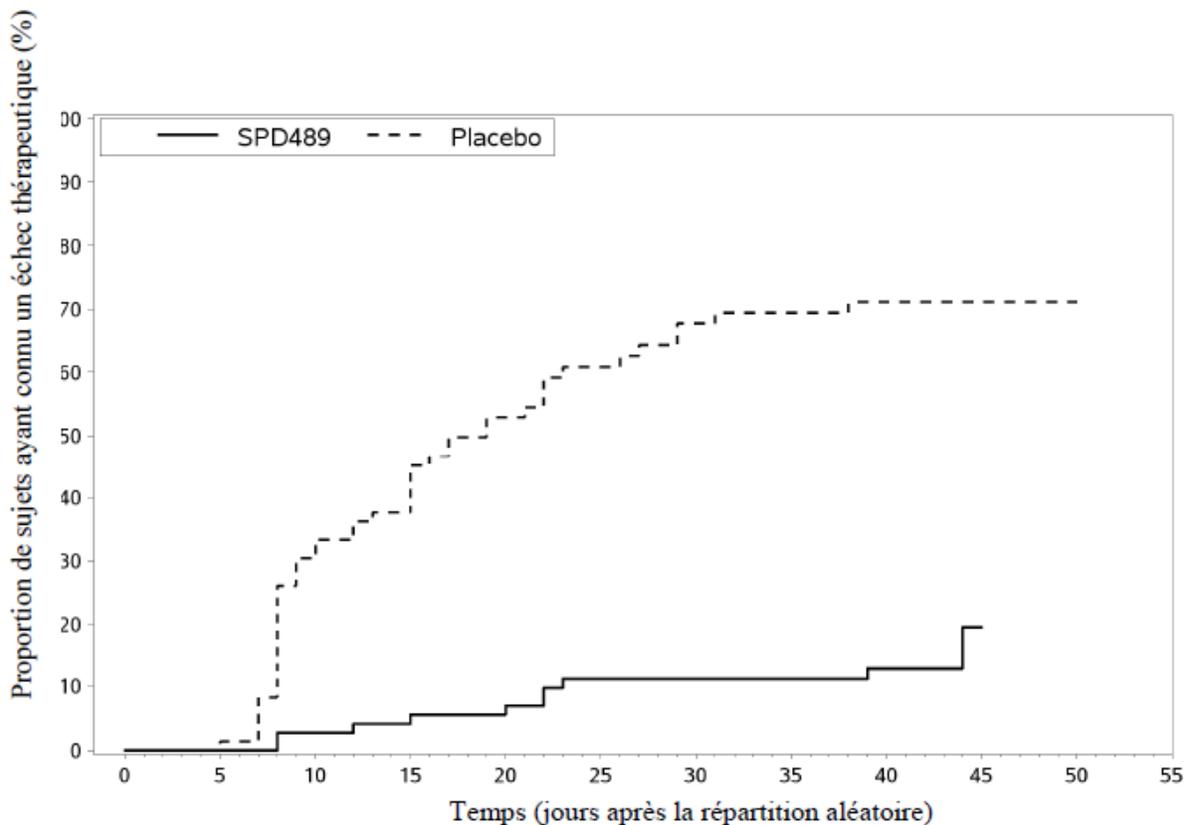
\* Effet du traitement :  $p < 0,001$  (analyse de covariance à 2 facteurs)

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

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

Une étude d'arrêt thérapeutique a été menée à double insu, contre placebo et avec répartition aléatoire, chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans répondant aux critères du DSM-IV pour le TDAH. Des 276 participants à l'étude, 236 avaient préalablement pris part à l'étude SPD489-325, alors que les 40 autres ont été admis directement à la présente étude. L'Analyse de l'ensemble de la population (Full Analysis Set) en mode ouvert regroupait 262 sujets, soit 185 (70,6%) enfants âgés de 6 à 12 ans et 77 (29,4%) adolescents de 13 à 17 ans. Pour s'assurer d'inclure la population appropriée dans la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire visant à évaluer le maintien à long terme de l'efficacité du médicament, les sujets ont reçu un traitement par le PRO-LISDEXAMFETAMINE en mode ouvert pendant une période prolongée (au moins 26 semaines). On a ensuite évalué leur admissibilité à la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir obtenu une réponse au traitement définie par un score  $< 3$  à l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression Scale) et un score total  $\leq 22$  à l'échelle ADHD-RS (ADHD Rating Scale). Le score total à l'échelle ADHD-RS est une mesure des symptômes principaux du TDAH. Au total, 157 sujets chez qui la réponse thérapeutique s'était maintenue durant toute la phase de traitement en mode ouvert ont été répartis de façon aléatoire pour poursuivre le traitement par le PRO-LISDEXAMFETAMINE à la dose initiale (n=78) ou recevoir un placebo (n=79) pendant la phase à

double insu de 6 semaines. Durant cette période, on a surveillé les sujets afin de déceler la survenue d'une rechute (échec thérapeutique). Le maintien de l'efficacité du traitement a été démontré par la proportion significativement plus faible d'échecs thérapeutiques observée chez les sujets sous le PRO-LISDEXAMFETAMINE (15,8%) que chez ceux sous placebo (67,5%) à la fin de la phase d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire (Figure 1). La fin de l'étude se définissait par la dernière semaine de traitement suivant la répartition aléatoire pour laquelle un score CGI-S et un score total ADHD-RS valides avaient été obtenus. L'échec thérapeutique était défini comme une hausse de 50% ou plus (détérioration) du score total à l'échelle ADHD-RS et par une augmentation de 2 points ou plus du score CGI-S par rapport aux scores enregistrés au début de la phase d'arrêt thérapeutique à double insu et avec répartition aléatoire. Chez la majorité des sujets (70,3%) ayant connu un échec thérapeutique, l'aggravation des symptômes du TDAH est survenue avant ou au moment de la visite de la 2<sup>e</sup> semaine suivant la répartition aléatoire.



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

## Adultes atteints de TDAH

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

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

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

† Test de Dunnett

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

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

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

### Étude en environnement de travail d'adultes

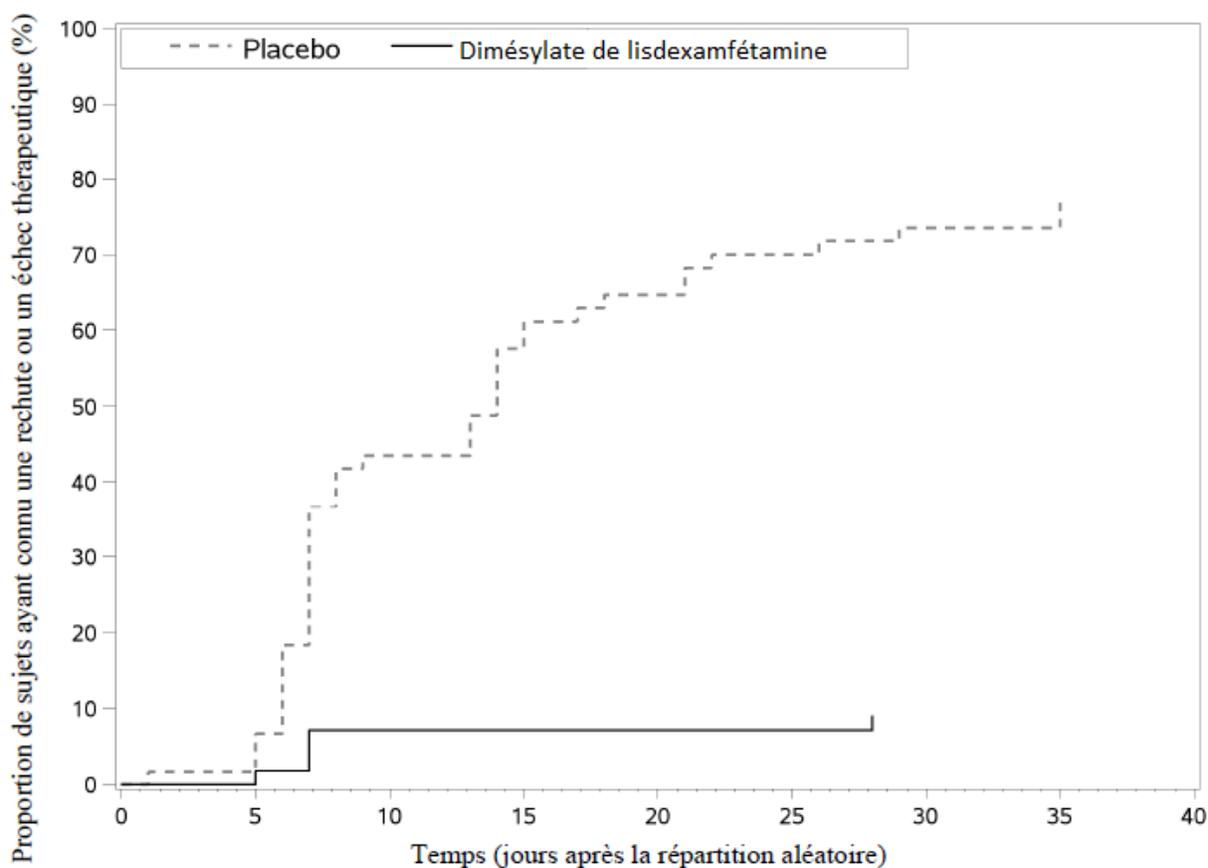
Une deuxième étude multicentrique et contrôlée par placebo a été menée à double insu avec répartition aléatoire et permutation dans un environnement de travail d'adultes (n=142), menée sur le PRO-LISDEXAMFETAMINE dans une classe-laboratoire modifiée pour simuler un environnement de travail, qui répondaient aux critères du TDAH définis dans le DSM-IV-TR. À la

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

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

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

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



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

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

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

## Accès hyperphagique (AH)

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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (Tranche) <sup>b</sup>	Sexe <sup>b</sup>
SPD489-343	Étude multicentrique à double insu axée sur l'optimisation de la posologie, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de PRO-LISDEXAMFETAMINE auprès de patients adultes âgés de 18 à 55 ans atteints d'accès hyperphagique modéré à grave. Cette étude comportait une phase de sélection, une phase de traitement à double insu (incluant une période d'optimisation de la posologie et un traitement d'entretien) ainsi qu'une visite de suivi.	<p><i>PRO-LISDEXAMFETAMINE</i> 30, 50 et 70 mg</p> <p>Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche</p> <p><i>Placebo</i> Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche</p> <p>Durée du traitement : 12 semaines</p>	n = 374	38,1 ans (19-55)	<p>Masculin: 13,5%</p> <p>Féminin: 86,5%</p>

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>a</sup>	Âge moyen (Tranche) <sup>b</sup>	Sexe <sup>b</sup>
SPD489-344	Étude multicentrique à double insu axée sur l'optimisation de la posologie, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de PRO-LISDEXAMFETAMINE auprès de patients adultes âgés de 18 à 55 ans atteints d'accès hyperphagique modéré à grave. Cette étude comportait une phase de sélection, une phase de traitement à double insu (incluant une période d'optimisation de la posologie et un traitement d'entretien) ainsi qu'une visite de suivi.	<i>PRO-LISDEXAMFETAMINE</i> 30, 50 et 70 mg  Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche  <i>Placebo</i> Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche  Durée du traitement : 12 semaines	n = 350	37,9 ans (18-56)	Masculin: 14,8 %  Féminin: 85,2 %
SPD489-346	Étude multicentrique à double insu, avec plan de retrait à répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer le maintien de la réponse au traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE auprès de patients adultes âgés de 18 à 55 ans atteints d'accès hyperphagique modéré à grave. Cette étude comportait une phase de sélection, une phase de traitement ouverte (une période d'optimisation de la posologie suivie d'un traitement d'entretien), une période de retrait à double insu s'échelonnant sur 26 semaines ainsi qu'une visite de suivi.	<i>PRO-LISDEXAMFETAMINE</i> 30, 50 et 70 mg  Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche  <i>Placebo</i> Capsules à prendre 1 fois par jour, par la bouche  Durée du traitement : 38 semaines	n = 267	38,7 ans (18-55)	Masculin: 12,6 %  Féminin: 87,4 %

<sup>a</sup> Établi selon l'ensemble d'analyse intégral.

<sup>b</sup> Établi selon l'ensemble d'analyse de l'innocuité.

### **Résultats de l'étude portant sur l'AH Adultes atteints d'AH modéré à grave**

L'efficacité du PRO-LISDEXAMFETAMINE dans le traitement de l'AH a été démontrée lors de deux études multicentriques de 12 semaines contrôlées par placebo, menées à double insu et à répartition aléatoire avec groupes parallèles et optimisation de la dose chez des adultes de 18 à 55 ans atteints d'AH modéré à grave (étude SPD489-343 : N=374; étude SPD489-344 : N=350). Le diagnostic d'AH était confirmé au moyen des critères du DSM-IV. L'AH était considéré modéré à grave lorsque l'hyperphagie était présente au moins 3 jours par semaine (d'après l'évaluation menée au cours des 2 semaines précédant la visite initiale) et l'obtention d'un score CGI-S [*Clinical Global Impression – Severity*]  $\geq 4$  à cette visite. Dans les deux études, un jour d'hyperphagie était défini comme celui où survenait au moins 1 épisode d'hyperphagie, consigné dans le journal quotidien du patient et confirmé par le clinicien.

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

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

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

D'après une analyse (modèle mixte à mesures répétées) des données recueillies chez les sujets traités conformément au protocole, à la semaine 11/12, la réduction du nombre moyen initial de jours par semaine où l'hyperphagie était présente a été significativement plus importante sur

le plan statistique chez les sujets sous le PRO-LISDEXAMFETAMINE que chez les témoins, dans une étude comme dans l'autre ([Tableau 13](#)).

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

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

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

<sup>a</sup> Différence (médicament moins placebo) de la variation moyenne (MC) de la valeur initiale

\* Médicament significativement supérieur au placebo sur le plan statistique

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

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

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

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

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

mg/jour. La dose pouvait être portée à 70 mg/jour selon la tolérance et l'indication clinique. Si, à la fin de la 3e semaine d'optimisation de la dose, la dose de 70 mg n'était pas tolérée, elle pouvait être ramenée à 50 mg; aucune autre modification de la dose n'était permise par la suite. Durant la phase de sevrage à répartition aléatoire, les patients ont reçu soit un placebo (n=138), soit le PRO-LISDEXAMFETAMINE (n=137) à la dose optimisée qu'ils recevaient à la fin de la phase en mode ouvert (50 ou 70 mg/jour), pendant jusqu'à 26 semaines.

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

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

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

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

L'administration intraveineuse de 50 mg de PRO-LISDEXAMFETAMINE à des personnes ayant des antécédents d'abus de médicaments a entraîné des réponses subjectives positives aux échelles mesurant les « effets agréables du médicament », l'« euphorie », les « effets des amphétamines » et les « effets de Bensedrine » qui n'étaient pas significativement différentes

de celles obtenues avec le placebo. L'administration d'une dose de 20 mg de dextroamphétamine par voie intraveineuse a produit des réponses subjectives positives et significatives sur ces échelles.

#### **14.2 Études de biodisponibilité comparatives**

Les capsules de PRO-LISDEXAMFETAMINE à teneur de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg & 70 mg ont satisfait aux critères d'exemption de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutiques (BCS) par rapport aux concentrations correspondantes de Vyvanse® (lisdexamfétamine dimésylate) capsules (Takeda Canada Inc.).

### **15 MICROBIOLOGIE**

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

### **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

#### **Toxicologie générale :**

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

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

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

Au cours de l'étude de 6 mois portant sur l'administration de doses répétées chez le rat suivie d'une période de rétablissement de 4 semaines, les animaux ont reçu du PRO-LISDEXAMFETAMINE (20 et 40 mg/kg/jour) ou du sulfate de dextroamphétamine (8 et 16 mg/kg/jour). Aucune modification pathologique liée au traitement n'a été observée, y compris à l'évaluation de l'immunomarquage Ki-67 visant à détecter une potentielle activité proliférative dans les cellules du foie. Dans l'ensemble, aucune différence significative sur le plan toxicologique n'a été relevée entre les 2 produits évalués.

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

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

#### **Génotoxicité :**

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

#### **Cancérogénicité :**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée sur le PRO-LISDEXAMFETAMINE.

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

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Dans le cadre d'études sur la reproduction animale, le PRO-LISDEXAMFETAMINE n'a eu aucun effet apparent sur le développement morphologique ni sur la survie des embryons ou des fœtus après l'administration orale à des rates et à des lapines gravides, tout au long de la période d'organogenèse, de doses pouvant atteindre 40 et 120 mg/kg/jour, respectivement. Les doses administrées étaient environ 3,2 et 19,2 fois (chez l'enfant) ainsi que 6,5 et 38,9 fois (chez l'adulte), respectivement, plus élevées que la dose maximale de 60 mg/jour recommandée dans le traitement du TDAH et 5,6 et 33,4 fois (chez l'adulte), respectivement, plus élevées que la dose maximale de 70 mg/jour recommandée chez l'être humain dans le traitement de l'AH, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Les effets du PRO-LISDEXAMFETAMINE sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'ont pas fait l'objet d'études sur la reproduction animale. Les amphétamines (rapport d'énantiomères des formes *d*- et *l*- de 3 :1) n'ont pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant

jusqu'à 20 mg/kg/jour.

Les effets du PRO-LISDEXAMFETAMINE sur le développement prénatal et postnatal n'ont pas fait l'objet d'études sur la reproduction animale. 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.

#### **Toxicologie particulière :**

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

#### **Toxicité juvénile :**

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

Dans une étude au cours de laquelle de jeunes chiens ont reçu de la lisdexamfétamine pendant 6 mois à partir de l'âge de 10 semaines, une baisse de la prise de poids a été observée avec toutes les doses étudiées (2, 5 et 12 mg/kg/jour; doses environ 0,5 fois, 1,3 fois et 3,2 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée de 60 mg chez l'être humain, en fonction de la dose exprimée en mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle). Cet effet a été partiellement ou complètement renversé pendant une période de repos thérapeutique de 4 semaines.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN**

1. VYVANSE<sup>®</sup>, Capsules, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg, Numéro de contrôle de la présentation 267643, Monographie de produit, Takeda Canada Inc. (3 avril 2023)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### ◇ PRO-LISDEXAMFETAMINE

##### Capsules de dimésylate de lisdexamfétamine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre PRO-LISDEXAMFETAMINE 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PRO-LISDEXAMFETAMINE.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Pharmacodépendance** : PRO-LISDEXAMFETAMINE, comme d'autres stimulants, est susceptible de provoquer une dépendance. Cela peut faire en sorte que vous deveniez dépendant à PRO-LISDEXAMFETAMINE ou que vous ressentiez le besoin d'en prendre davantage au fil du temps.

#### Pourquoi utilise-t-on PRO-LISDEXAMFETAMINE?

PRO-LISDEXAMFETAMINE est utilisé pour le traitement :

- du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 ans et plus, les adolescents et les adultes. PRO-LISDEXAMFETAMINE peut faire partie du traitement global du TDAH à condition qu'il soit jumelé à d'autres mesures, comme des services de consultation psychologique, des interventions sur les plans éducatif et social.  
**L'administration de PRO-LISDEXAMFETAMINE à des enfants atteints de TDAH âgés de moins de 6 ans N'EST PAS recommandée.**
- de l'accès hyperphagique (AH) modéré à grave chez les adultes. **L'administration de PRO-LISDEXAMFETAMINE à des enfants atteints d'AH âgés de moins de 18 ans N'EST PAS recommandée.**

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

#### Comment PRO-LISDEXAMFETAMINE agit-il?

PRO-LISDEXAMFETAMINE appartient à une catégorie de médicaments appelés stimulants du système nerveux central. PRO-LISDEXAMFETAMINE est un promédicament, c'est-à-dire une substance dont l'ingrédient médicinal, en l'occurrence le PRO-LISDEXAMFETAMINE, a besoin d'être biotransformé par l'organisme en sa forme active, dans ce cas-ci la dextroamphétamine. PRO-LISDEXAMFETAMINE agit en faisant augmenter les taux des composantes chimiques du

cerveau appelées dopamine et noradrénaline.

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

### **Quels sont les ingrédients de PRO-LISDEXAMFETAMINE?**

Ingrédients médicinaux : dimésylate de lisdexamfétamine.

Ingrédients non médicinaux: cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules se compose d'encre comestible (hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol, shellac), de gélatine, de dioxyde de titane et d'au moins un des ingrédients suivants : bleu FD et C n°1, bleu FD et C n°2, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune.

### **PRO-LISDEXAMFETAMINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

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

### **N'utilisez pas PRO-LISDEXAMFETAMINE si vous ou votre enfant :**

- êtes allergique aux amphétamines, au PRO-LISDEXAMFETAMINE (l'ingrédient médicinal) ou à la dextroamphétamine (la forme active), ou à tout autre ingrédient de PRO-LISDEXAMFETAMINE.
- êtes sensible, allergique à d'autres médicaments stimulants ou avez eu des antécédents de réaction à d'autres médicaments stimulants.
- présentez une artériosclérose à un stade avancé (durcissement des artères).
- avez des symptômes de maladie cardiaque.
- souffrez d'une hypertension (haute pression) modérée à sévère.
- êtes agité(e).
- présentez un glaucome (maladie des yeux caractérisée par une pression élevée dans l'oeil).
- souffrez d'hyperthyroïdie (augmentation de l'activité de la glande thyroïde).
- avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
- avez des antécédents d'abus de drogues ou de médicaments.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PRO-LISDEXAMFETAMINE, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé (ou ceux de votre enfant), notamment si vous ou votre enfant :**

- présentez des anomalies cardiaques structurales, une cardiomyopathie, de graves anomalies du rythme cardiaque ou une autre grave maladie du cœur.
- avez des antécédents familiaux de mort cardiaque subite ou de décès d'origine cardiovasculaire.

- souffrez d'une légère hypertension artérielle (haute pression).
- pratiquez une activité physique intense.
- avez des antécédents de crises d'épilepsie (convulsions) ou de résultats anormaux à un examen des ondes cérébrales (électroencéphalogramme – EEG).
- avez ou avez des antécédents familiaux de tics (répétition involontaire de mouvements ou de sons) ou le syndrome de Gilles de La Tourette.
- prenez d'autres médicaments pour le traitement du TDAH.
- prenez des médicaments contre l'hypertension (haute pression) ou d'autres médicaments pouvant abaisser ou augmenter la tension artérielle.
- avez ou avez eu des antécédents familiaux de troubles de santé mentale, y compris :
  - psychose,
  - manie,
  - trouble bipolaire,
  - dépression, ou
  - tentative de suicide ou suicide.
- souffrez de problèmes rénaux, y compris si vous êtes ou votre enfant est sous dialyse.
- avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.
- êtes enceinte, croyez l'être ou envisagez une grossesse.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

### **Autres mises en garde**

#### **Dépendance et tolérance :**

- Les amphétamines, comme PRO-LISDEXAMFETAMINE, sont des médicaments susceptibles de mener à un emploi abusif ou à une mauvaise utilisation.
- L'emploi abusif des amphétamines peut entraîner une dépendance, une tolérance, des troubles sociaux, voire de graves problèmes cardiaques et la mort.
- La mauvaise utilisation à long terme des amphétamines peut entraîner les effets suivants:
  - maladies de la peau
  - troubles du sommeil
  - changements de personnalité
  - sentiments d'anxiété et de détresse
  - comportement irréfléchi et incontrôlable
  - psychose
  - schizophrénie
- La surveillance d'un médecin est nécessaire lorsque vous ou votre enfant arrêtez de prendre PRO-LISDEXAMFETAMINE. L'arrêt soudain du traitement lors de la prise de doses élevées de PRO-LISDEXAMFETAMINE pendant une longue période peut provoquer ce qui suit :
  - fatigue extrême
  - dépression
  - changements dans les habitudes de sommeil

- PRO-LISDEXAMFETAMINE doit être administré sous étroite surveillance médicale à des patients dont l'état a été diagnostiqué adéquatement.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** PRO-LISDEXAMFETAMINE pourrait nuire à votre capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des outils ou des machines. Vous devriez attendre de savoir comment vous réagissez à PRO-LISDEXAMFETAMINE avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des outils ou des machines.

**Grossesse et allaitement :**

- La prise de PRO-LISDEXAMFETAMINE pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé. PRO-LISDEXAMFETAMINE ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si votre professionnel de la santé juge que les bienfaits attendus l'emportent sur les risques possibles auxquels le fœtus est exposé. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous. Si vous vous rendez compte que vous êtes enceinte alors que vous utilisez PRO-LISDEXAMFETAMINE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- PRO-LISDEXAMFETAMINE peut passer dans le lait maternel humain et nuire à votre bébé. Vous devez consulter votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez arrêter d'allaiter ou interrompre votre traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE.

**Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de PRO-LISDEXAMFETAMINE et d'autres médicaments utilisés pour le traitement du TDAH.**

**Croissance chez l'enfant :** Un ralentissement de la croissance (augmentation moins importante du poids et/ou de la taille) a été signalé pendant l'utilisation de PRO-LISDEXAMFETAMINE chez les enfants. Le risque augmente de façon proportionnelle à la dose. Votre professionnel de la santé suivra de près l'évolution de la taille et du poids de votre enfant. Le traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE pourrait être interrompu si la taille ou le poids n'augmente pas comme le prévoit le médecin.

**Troubles cardiaques :** Les problèmes cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour traiter le TDAH, comme PRO-LISDEXAMFETAMINE :

- Mort subite chez des patients souffrant d'une maladie du cœur ou d'anomalies cardiaques.
- Accident vasculaire cérébral et crise cardiaque chez des adultes.
- Élévation de la tension artérielle (pression sanguine) et de la fréquence cardiaque (pouls).

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

Si vous ou votre enfant présentez un problème cardiaque, une malformation cardiaque, une hypertension artérielle (haute pression) ou des antécédents familiaux de ces problèmes, informez-en votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vérifiera :

- si vous ou votre enfant avez des problèmes cardiaques avant de commencer le traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE.
- votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle ou celles de votre enfant avant le début du traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE et régulièrement au cours de celui-ci.

**Obtenez immédiatement une aide médicale 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 PRO-LISDEXAMFETAMINE.**

**Troubles mentaux (psychiatriques) :** Les troubles de santé mentale suivants ont été signalés chez des personnes prenant des stimulants, comme PRO-LISDEXAMFETAMINE :

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

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

Un faible nombre de patients traités par des médicaments contre le TDAH peuvent, contrairement à leur habitude, se sentir agités, hostiles ou anxieux, ou avoir des pensées impulsives ou troublantes, par exemple avoir des idées suicidaires ou vouloir faire du tort à eux-mêmes ou à autrui. Les idées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement, en particulier au début de celui-ci ou lors des modifications de la dose, et également après l'arrêt du traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE. **Si cela devait vous arriver, ou si vous observez de tels signes chez une personne dont vous vous occupez, consultez immédiatement le médecin traitant. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas.**

**Toxicité sérotoninergique (aussi appelé syndrome sérotoninergique) :** La toxicité de la sérotonine est une maladie rare, mais potentiellement mortelle. Elle peut entraîner de graves modifications du fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique peut se manifester si vous prenez PRO-LISDEXAMFETAMINE en association avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine. Les symptômes de la toxicité sérotoninergique incluent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, inconscience et coma.

**Phénomène de Raynaud** (épisodes de réduction du flux sanguin) : Les stimulants, tels que PRO-LISDEXAMFETAMINE, sont associés au phénomène de Raynaud. Pendant le traitement par PRO-LISDEXAMFETAMINE, votre professionnel de santé pourrait vouloir s'assurer de l'absence de problèmes de circulation dans vos doigts et vos orteils (engourdissement, sensation de froid ou douleur).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**N'utilisez pas PRO-LISDEXAMFETAMINE si vous :**

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

**Les produits suivants pourraient interagir avec PRO-LISDEXAMFETAMINE :**

- d'autres médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, comme la guanfacine.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression et de l'anxiété, notamment :
  - certains antidépresseurs tricycliques,
  - les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), et
  - les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine.
- certains médicaments utilisés pour traiter les migraines, comme le sumatriptan, le rizatriptan ou le zolmitriptan.
- les médicaments utilisés pour la prise en charge des symptômes psychotiques, comme le pimozide, l'halopéridol et la chlorpromazine.
- les médicaments qui rendent l'urine plus acide, tels que le chlorure d'ammonium et le phosphate monosodique, ainsi que l'acide ascorbique ou vitamine C (un complément alimentaire).
- les médicaments qui rendent l'urine plus alcaline, tels que le bicarbonate de soude, l'acétazolamide et les thiazidiques.
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression) ou d'autres médicaments qui peuvent avoir un effet sur la tension artérielle, tels que les bêta-bloquants et la noradrénaline.
- les opioïdes, utilisés pour soulager la douleur.
- le lithium, utilisé pour traiter les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire.

- le modafinil, utilisé pour traiter la somnolence causée par la narcolepsie.
- le millepertuis, une plante médicinale.

### Comment utiliser PRO-LISDEXAMFETAMINE?

- Prenez PRO-LISDEXAMFETAMINE 1 fois par jour le matin, avec ou sans aliment.
- Évitez de prendre PRO-LISDEXAMFETAMINE l'après-midi, car il peut causer de l'insomnie.
- Si PRO-LISDEXAMFETAMINE vous a été prescrit ou a été prescrit à votre enfant sous forme de capsules :
  - Avalez-les en entier avec de l'eau.
  - Pour les patients ayant de la difficulté à avaler des médicaments, il est possible d'ouvrir les capsules et de mélanger la totalité de leur contenu dans du yogourt ou dans un verre d'eau ou de jus d'orange. Mélangez bien la poudre jusqu'à ce qu'elle soit complètement dissoute. À l'aide d'une cuillère, veillez à défaire les grumeaux qui pourraient s'être formés. Mangez le yogourt ou buvez l'eau ou le jus d'orange immédiatement et au complet. Ne le conservez pas en vue d'un usage ultérieur. Ne vous inquiétez pas si vous voyez une pellicule dans le verre ou le contenant; cette pellicule contient des ingrédients inactifs. Il ne faut pas diviser la dose d'une capsule.
- Comme c'est le cas pour tous les médicaments, vous ou votre enfant ne devez jamais partager PRO-LISDEXAMFETAMINE avec une autre personne.

### Dose habituelle :

- **Pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH)** [enfants de 6 ans ou plus, adolescents et adultes] :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient ou qui convient à votre enfant. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé et ne modifiez jamais la dose ou n'arrêtez jamais de prendre PRO-LISDEXAMFETAMINE sans en avoir d'abord discuté avec lui.

La dose habituelle varie de 20 mg à 60 mg 1 fois par jour. Prenez PRO-LISDEXAMFETAMINE le matin, exactement comme il vous a été prescrit. Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose jusqu'à ce qu'elle vous convienne ou qu'elle convienne à votre enfant. La dose quotidienne maximale est de 60 mg.

Il se peut que votre professionnel de la santé interrompe occasionnellement votre traitement ou celui de votre enfant pour surveiller l'évolution de vos symptômes ou de ceux de votre enfant pendant que vous ne prenez ou qu'il ne prend pas le médicament.

- **Pour le traitement de l'accès hyperphagique (AH) modéré à grave [adultes] :**

La dose initiale recommandée est de 30 mg 1 fois par jour, le matin. Votre professionnel de la santé augmentera ensuite progressivement votre dose quotidienne de 20 mg

chaque semaine, jusqu'à ce que vous ayez atteint une dose de 50 mg à 70 mg 1 fois par jour, le matin. La dose quotidienne maximale est de 70 mg.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-LISDEXAMFETAMINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre la dose le matin, ne prenez pas ou ne lui administrez pas le médicament ce jour-là. Attendez au lendemain matin et prenez ou donnez à votre enfant la dose prescrite à l'heure habituelle. Ne prenez pas ou ne donnez pas à votre enfant une dose en après-midi. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-LISDEXAMFETAMINE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRO-LISDEXAMFETAMINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- les maux de tête, les étourdissements, l'impression que l'environnement se met à bouger (vertiges)
- la sécheresse de la bouche, la diminution de l'appétit, l'anorexie (trouble de l'alimentation)
- la difficulté à trouver le sommeil ou à le maintenir, envie de dormir
- les douleurs dans le haut du ventre, la constipation ou la diarrhée, les vomissements ou les nausées, l'indigestion
- les engourdissements ou la sensation de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- la fièvre, l'infection des voies respiratoires supérieures, la congestion nasale ou le mal de gorge
- le sentiment d'irritabilité, d'anxiété ou de nervosité, le manque ou l'abondance d'énergie, changements d'humeur rapides et parfois exagérés
- la baisse de la libido, l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection
- l'infection de la vessie
- l'éruption cutanée, l'urticaire, les démangeaisons
- les tintements d'oreilles
- les pupilles anormalement dilatées (augmentation du diamètre de la pupille)
- une variation du poids corporel
- une altération du goût
- la transpiration excessive

- les cauchemars
- le serrement des dents
- la perte de cheveux
- les troubles de mémoire
- les douleurs musculaires

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
Anxiété	√		
<b>Apparition ou aggravation de tics :</b> répétitions involontaires de mouvements ou de sons		√	
Ralentissement de la croissance (taille et poids) chez l'enfant		√	
<b>Palpitations</b> (cœur qui bat rapidement, de manière irrégulière, ou qui martèle)		√	
<b>RARE</b>			
Comportement agressif ou hostilité		√	
<b>Réaction allergique :</b> difficulté à avaler ou à respirer, vomissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire ou éruption cutanée			√
<b>Dépression</b> (sensation de tristesse qui persiste) : insomnie ou le fait de trop dormir, modification de l'appétit ou du poids, sentiment d'être inutile, sentiments de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, des activités familiales, des rencontres et des activités avec des amis, baisse de la libido (désir sexuel) et idées morbides ou suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, vos symptômes dépressifs pourraient s'aggraver.		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Apparition ou aggravation de troubles de santé mentale :</b> paranoïa, délire, hallucinations (voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas), manie (sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition), compulsions		√	
<b>Troubles visuels :</b> modification de la vue ou vision brouillée		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Épistaxis et contusions :</b> saignements de nez ou ecchymoses (bleus) inexplicables	√		
<b>Crise cardiaque :</b> douleur thoracique sévère et écrasante pouvant irradier dans le bras et/ou la mâchoire, le haut du dos ou le cou, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration, indigestion, brûlures d'estomac, étourdissements, fatigue extrême, inconfort dans la partie supérieure du corps			√
<b>Crises d'épilepsie (convulsions) :</b> tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√
<b>Ischémie intestinale (interruption du flux sanguin intestinal provoquée par un rétrécissement ou un blocage des vaisseaux) :</b> douleur abdominale (habituellement sévère) qui apparaît soudainement ou qui s'aggrave, urgent besoin d'aller à la selle, selles fréquentes et explosives, nausées, vomissements, diarrhée, présence de sang dans les selles, confusion chez les personnes			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
âgées			
<b>Trouble touchant le foie</b> : un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées et des selles pâles, une douleur abdominale, des nausées, des vomissements ou une perte d'appétit			√
<b>Phénomène de Raynaud</b> (épisodes de réduction du flux sanguin) : une sensation de froid aux doigts et aux orteils (et parfois au nez, aux lèvres et aux oreilles), picotements, changement de couleur de la peau (elle devient d'abord blanchâtre, avant de tourner au bleu)		√	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson ou SSJ</b> (grave éruption cutanée) : rougeur, apparition de cloques sur la peau et desquamation (peau qui pèle) touchant : la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, le tout accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de gonflement des ganglions			√
<b>Comportement suicidaire</b> : pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer			√
<b>Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique)</b> : sensation d'agitation ou de nervosité, bouffées vasomotrices, contractions musculaires, mouvements			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
involontaires des yeux, transpiration abondante, température corporelle élevée (supérieure à 38 °C), rigidité musculaire			
<b>Troubles cérébrovasculaires</b> (problèmes avec les vaisseaux sanguins du cerveau, accident vasculaire cérébral) : maux de tête sévères, faiblesse ou paralysie d'une partie du corps, ou problèmes de coordination, de vision, difficulté à parler ou à trouver ses mots, troubles de mémoire			√
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : faiblesse, douleurs et spasmes musculaires, urine de couleur rouge-brun		√	
<b>Hypertension</b> (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleurs ou pression à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques	√		

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

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

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

### **Conservation**

- Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la chaleur et de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur PRO-LISDEXAMFETAMINE :**

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou communiquez avec Pro Doc Ltée : 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca), [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca)

Ce feuillet a été rédigé par Pro Doc Ltée.  
Laval, Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 6 juin 2024