Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

DYANAVEL[MD] XR

suspension orale d'amphétamine à libération prolongée

Pour utilisation orale

2,5 mg d'amphétamine/mL

(sous forme d'amphétamine [liée au sulfonate de polystyrène de sodium pour former un complexe], de sulfate de dextroamphétamine et d'aspartate d'amphétamine)

comprimés d'amphétamine à libération prolongée

Pour utilisation orale

5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg d'amphétamine

(sous forme d'amphétamine [liée au sulfonate de polystyrène de sodium pour former un complexe], de sulfate de dextroamphétamine et d'aspartate d'amphétamine)

Stimulant du système nerveux central

Kye Pharmaceuticals Inc.
2233 Argentia Road
Bureaux 302 et 302A
Mississauga (Ontario)
Canada
L5N 2X7

Date d'approbation :
2025-07-28

Numéro de contrôle : 279991

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 6

2 Contre-indications 6

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 6

4 Posologie et administration 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.2.1 Arrêt du traitement 8

4.4 Administration 9

4.5 Dose oubliée 9

5 Surdose 9

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 10

7 Mises en garde et précautions 12

Généralités 12

Cancérogenèse et génotoxicité 12

Appareil cardiovasculaire 12

Risques de dépendance, de tolérance et/ou d'abus 14

Conduite et utilisation de machines 14

Système endocrinien et métabolisme 14

Surveillance et examens de laboratoire 15

Système nerveux 15
Fonction visuelle 16
Fonction psychiatrique 16
Fonction rénale 17
Santé reproductive 17
7.1 Populations particulières 17
7.1.1 Grossesse 17
7.1.2 Allaitement 18
7.1.3 Enfants et adolescents 18
7.1.4 Personnes âgées 18
8 Effets indésirables 19
8.1 Aperçu des effets indésirables 19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 19
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 23
9 Interactions médicamenteuses 24
9.1 Interactions médicamenteuses graves 24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 24
9.3 Interactions médicament-comportement 24
9.4 Interactions médicament-médicament 25
9.5 Interactions médicament-aliment 29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 29
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 29
10 Pharmacologie clinique 30
10.1 Mode d'action 30
10.2 Pharmacodynamie 30
10.3 Pharmacocinétique 31
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 35
Partie 2 : Renseignements scientifiques 36
13 Renseignements pharmaceutiques 36

14 Études cliniques 37
14.1 Études cliniques par indication 37
16 Toxicologie non clinique 41
Renseignements destinés aux patient·e·s 43
Renseignements destinés aux patient·e·s 54

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

DYANAVEL XR (suspension orale d'amphétamine à libération prolongée et comprimés d'amphétamine à libération prolongée) est indiqué pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez :

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

Nécessité d'un programme thérapeutique global

DYANAVEL XR est indiqué dans le cadre d'un programme thérapeutique global du TDAH qui peut également comprendre d'autres mesures (psychologiques, pédagogiques, sociales). Un traitement pharmacologique n'est pas nécessairement indiqué pour tous les patients atteints de ce syndrome. La prise de médicaments n'est pas recommandée chez les patients qui présentent des symptômes secondaires à des facteurs environnementaux et/ou d'autres troubles psychiatriques primaires, notamment une psychose. Dans le cas d'enfants et d'adolescents présentant ce diagnostic, il est essentiel de prévoir un encadrement pédagogique approprié. De plus, une intervention psychosociale est souvent utile. Lorsque les mesures correctives seules ne suffisent pas, la décision de prescrire un traitement pharmacologique dépendra de l'évaluation par un médecin de la chronicité et de la sévérité des symptômes du patient.

Utilisation au long cours

L'efficacité de DYANAVEL XR lors d'une utilisation au long cours, c'est-à-dire de plus de 7 semaines chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de plus de 5 semaines chez les adultes, n'a pas fait l'objet d'évaluations systématiques dans le cadre d'essais contrôlés. Par conséquent, les professionnels de la santé qui choisissent d'utiliser DYANAVEL XR pendant une période prolongée doivent réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament chez chaque patient (voir 4 Posologie et administration).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 6 ans) : DYANAVEL XR ne doit pas être prescrit à des enfants de moins de 6 ans. L'innocuité et l'efficacité de DYANAVEL XR chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

Pédiatrie (de 6 à 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DYANAVEL XR chez les enfants âgés de 6 à 12 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Adolescents (de 13 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DYANAVEL XR chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : DYANAVEL XR n'a pas été étudié dans la population gériatrique. Il convient de tenir compte des fonctions hépatique, rénale et cardiovasculaire avant de prescrire ce médicament (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

DYANAVEL XR est contre-indiqué chez les patients :

- hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie connue aux amines sympathomimétiques.
- qui présentent une thyrotoxicose.
- qui présentent une artériosclérose de stade avancé.
- qui présentent une maladie cardiovasculaire symptomatique.
- qui présentent une hyperthyroïdie.
- qui présentent une hypertension modérée à sévère.
- qui présentent un glaucome.
- qui présentent des états d'agitation.
- qui présentent des antécédents de toxicomanie.
- qui reçoivent en concomitance un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement (des crises hypertensives peuvent survenir) [voir 9.4 Interactions médicament-médicament].
- allergiques aux amphétamines.
- qui présentent un phéochromocytome.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves

- À l'instar d'autres stimulants, DYANAVEL XR peut être utilisé de façon abusive ou inappropriée, ou entraîner une dépendance ou un détournement à des fins non thérapeutiques dont les professionnels de la santé doivent tenir compte lorsqu'ils prescrivent ce médicament (voir 7 Mises en garde et précautions, Risques de dépendance, de tolérance et/ou d'abus).
- L'usage inapproprié d'amphétamines peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires graves et une mort subite (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Usage inapproprié et effets indésirables cardiovasculaires graves).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- DYANAVEL XR doit être administré par voie orale le matin. La posologie doit être déterminée au cas par cas en fonction des besoins et de la réponse du patient.
- Le traitement par DYANAVEL XR doit être instauré à la plus faible dose possible. Étant donné que la réponse à DYANAVEL XR varie grandement d'un patient à l'autre, la posologie doit ensuite être ajustée individuellement et progressivement, jusqu'à atteindre la dose efficace la plus faible (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
- Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de DYANAVEL XR n'ont pas été évalués étant donné que la d-amphétamine n'est pas dialysable. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 15 à < 30 mL/min/1,73 m^2), la dose recommandée doit être réduite et la dose maximale ne doit pas être dépassée (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers; 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale).
- DYANAVEL XR ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires symptomatiques et ne doit habituellement pas être prescrit aux patients présentant des anomalies cardiaques structurelles connues (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- En théorie, d'un point de vue pharmacologique, tous les médicaments destinés à traiter le TDAH sont susceptibles d'accroître le risque de mort subite/décès d'origine cardiaque. Bien qu'aucune donnée ne confirme que les médicaments utilisés pour le traitement du TDAH entraînent bel et bien une augmentation des événements indésirables cardiaques, les médecins prescripteurs doivent tenir compte de ce risque.
- Avant de traiter un enfant par des stimulants du système nerveux central (SNC), notamment par DYANAVEL XR, il convient de s'enquérir des antécédents familiaux d'arythmies ou de mort subite du patient et d'effectuer un examen afin de dépister toute affection cardiaque (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- Les antécédents d'utilisation de substances doivent être évalués chez le patient avant de prescrire le médicament, et la survenue de signes d'abus et de dépendance doit être surveillée pendant le traitement. Les professionnels de la santé doivent tenir un dossier d'ordonnances détaillé, sensibiliser les patients sur le risque d'utilisation abusive d'amphétamines, surveiller la survenue de signes de surdose et réévaluer régulièrement la nécessité d'utiliser DYANAVEL XR (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, 7 Mises en garde et précautions).
- Les patients doivent être informés que la consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement avec DYANAVEL XR (voir 9.3 Interactions médicament-comportement).
- Une évaluation clinique minutieuse visant à détecter d'éventuels tics moteurs ou verbaux liés au syndrome de Gilles de la Tourette doit être réalisée avant le début du traitement avec DYANAVEL XR (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Tics).
- Avant l'instauration du traitement par un stimulant, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage pour déterminer s'ils présentent des facteurs de risque d'épisode maniaque (p. ex., symptômes dépressifs comorbides ou antérieurs, ou antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression) [voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique, Dépistage du trouble bipolaire chez les patients].
- Le traitement pharmacologique du TDAH peut être nécessaire pendant une période prolongée. Cependant, les professionnels de la santé doivent réévaluer périodiquement l'utilisation au long cours de DYANAVEL XR et ajuster la posologie au besoin. Des pauses sans traitement doivent être

envisagées.
- Les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé avec DYANAVEL XR doivent faire l'objet d'une évaluation périodique de leur état cardiovasculaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

DYANAVEL XR en comprimés et DYANAVEL XR en suspension orale (enfants âgés de 6 à 12 ans et adultes)

- DYANAVEL XR en suspension orale et DYANAVEL XR en comprimés sont interchangeables et peuvent être substitués l'un par l'autre, milligramme pour milligramme (voir 10 Pharmacologie clinique).
- DYANAVEL XR n'est pas interchangeable avec d'autres produits à base d'amphétamine. Les autres produits à base d'amphétamine ne doivent pas être substitués milligramme pour milligramme en raison des différentes compositions en sels d'amphétamine et des différents profils pharmacocinétiques (voir 10 Pharmacologie clinique). En cas de relais après un traitement par une autre amphétamine, interrompre ce traitement et ajuster la dose de DYANAVEL XR en suspension orale ou de DYANAVEL XR en comprimés en suivant les instructions posologiques ci-dessous.
- Comme c'est le cas avec tout stimulant du SNC, pendant l'ajustement posologique de DYANAVEL XR, la dose prescrite doit être rectifiée, au besoin, jusqu'à atteindre une dose thérapeutique bien tolérée.

Insuffisance rénale

- Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de DYANAVEL XR n'ont pas été évalués, la d-amphétamine n'étant pas dialysable. Par conséquent, une altération de la fonction rénale peut inhiber l'élimination de l'amphétamine et entraîner des expositions prolongées (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale; 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

DYANAVEL XR en comprimés

- La dose initiale recommandée est de 2,5 mg à 5 mg une fois par jour, à prendre le matin.
- La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg à 5 mg par jour tous les 4 à 7 jours, en fonction de la réponse clinique. La dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

DYANAVEL XR en suspension orale

Enfants

- La dose initiale recommandée est de 2,5 mg à 5 mg (1 à 2 mL) une fois par jour, à prendre le matin. La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg à 5 mg (1 à 2 mL) par jour tous les 4 à 7 jours, en fonction de la réponse clinique. La dose maximale recommandée est de 20 mg (8 mL) une fois par jour.

Adultes

- La dose initiale recommandée est de 5 mg (2 mL) une fois par jour, à prendre le matin. La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg à 5 mg (1 à 2 mL) par jour tous les 4 à 7 jours, en fonction de la réponse clinique. La dose maximale recommandée est de 20 mg (8 mL) une fois par jour.

4.2.1 Arrêt du traitement

Un arrêt brutal du traitement ou une réduction brutale de la dose après une utilisation prolongée de

stimulants du SNC, y compris de DYANAVEL XR, peut être associé à des signes et symptômes de sevrage. Cela peut se manifester par une humeur dysphorique, une dépression, un comportement ou des idées suicidaires, de la fatigue, des rêves d'apparence réelle et/ou désagréables, des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), une augmentation de l'appétit, une gêne abdominale ainsi qu'un retard psychomoteur ou une agitation psychomotrice. Une supervision minutieuse est donc recommandée pendant le sevrage (voir 7 Mises en garde et précautions, Risques de dépendance, de tolérance et/ou d'abus).

4.4 Administration

DYANAVEL XR doit être administré par voie orale une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture (voir 10 Pharmacologie clinique).

L'effet de DYANAVEL XR pouvant perdurer jusqu'en soirée, le médicament doit être pris dès que possible le matin afin d'éviter tout impact éventuel sur le sommeil.

DYANAVEL XR en suspension orale (enfants de plus de 6 ans et adultes) :

- Demander aux patients de lire les « Instructions d'utilisation » fournies par leur pharmacien pour obtenir des instructions complètes concernant l'administration.
- Le flacon de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée doit être agité vigoureusement pendant au moins 10 secondes pour s'assurer d'administrer la bonne dose.

DYANAVEL XR en comprimés (enfants âgés de plus de 6 ans et adultes) :

- Les comprimés peuvent être croqués ou avalés entiers (voir 10 Pharmacologie clinique).
- Le comprimé à libération prolongée de 5 mg porte une rainure sécable et peut être divisé en moitiés égales (2,5 mg).

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de DYANAVEL XR, le patient doit être avisé de prendre la prochaine dose selon la posologie habituelle à l'heure habituelle le lendemain matin. Il faut aviser le patient de ne pas prendre une dose en après-midi et de ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

5 Surdose

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

Symptômes : Les manifestations d'une surdose aiguë d'amphétamines comprennent : 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. Une cardiomyopathie de Takotsubo peut survenir. Les symptômes gastro-intestinaux comprennent des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des crampes abdominales. Une intoxication mortelle est habituellement précédée de convulsions et d'un coma.

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés en association avec une surdose d'amphétamine. Les symptômes évocateurs d'un SEPR incluent les céphalées, l'altération de l'état mental, les convulsions et les troubles visuels. Le diagnostic doit être confirmé par un examen

radiologique (p. ex., imagerie par résonance magnétique ou IRM). En cas de suspicion ou de diagnostic de SEPR, des mesures appropriées doivent être prises. Les symptômes de SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent évoluer en accident vasculaire cérébral ischémique ou en hémorragie cérébrale. Des séquelles neurologiques permanentes sont possibles en cas de diagnostic et de traitement tardifs.

Une intoxication mortelle est habituellement précédée de convulsions et d'un coma.

Traitement : Le traitement d'une surdose consiste en des mesures de soutien appropriées. Il faut consulter un centre antipoison certifié pour obtenir des conseils et des directives à jour. La prise en charge de l'intoxication aiguë par des amphétamines est en grande partie symptomatique et comprend l'administration de charbon activé, d'un cathartique et de sédatifs. Il existe trop peu de données sur l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale pour que des recommandations puissent être formulées à cet égard. La d-amphétamine n'est pas dialysable. L'acidification de l'urine augmente l'excrétion des amphétamines, mais pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë en présence d'une myoglobinurie. Si la surdose d'amphétamines est compliquée par une hypertension aiguë sévère, l'administration de phentolamine par voie intraveineuse a été suggérée. Toutefois, une baisse graduelle de la tension artérielle est habituellement observée lorsque la sédation est suffisante. La chlorpromazine antagonise les effets stimulants centraux des amphétamines et peut être utilisée pour traiter une intoxication par des amphétamines.

Il faut tenir compte de la libération prolongée d'amphétamines par DYANAVEL XR lors du traitement d'une surdose.

La possibilité que le patient ait ingéré plusieurs substances, y compris de l'alcool, doit être envisagée (voir 9.3 Interactions médicament-médicament).

Toxicologie animale

Il a été démontré que l'administration d'amphétamine (d-amphétamine ou dl-amphétamine) produit des effets neurotoxiques de longue durée, y compris des lésions irréversibles des fibres nerveuses, chez les rongeurs. La pertinence de ces résultats chez l'être humain est inconnue.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension orale à libération prolongée : 2,5 mg d'équivalents amphétamine base par mL	Acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, acétate de polyvinyle, acide citrique anhydre, amidon modifié, bêta-damascone, butyrate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, citral, d-limonène, essence d'orange, essence de tangerine, glycérine, gomme de xanthane, laurylsulfate de

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
		sodium, méthylparaben, polysorbate 80, povidone, propylène glycol, propylparaben, sucralose, sulfonate de polystyrène sodique, triacétine et vanilline.
Orale	Comprimés à libération prolongée : 5, 10, 15 et 20 mg d'équivalents amphétamine base	Acétate de polyvinyle, acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, alcool éthylique, amidon de maïs modifié, butyrate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, cellulose microcristalline, citral, crospovidone, dioxyde de silicium, d-limonène, eugénol, essence de tangerine, essence d'orange, gamma-méthylionone, gomme de guar, gomme de xanthane, laurylsulfate de sodium, mannitol, povidone, stéarate de magnésium, sucralose, sulfonate de polystyrène sodique, talc, triacétine et vanilline.

Description

DYANAVEL XR est un comprimé ou une suspension orale qui utilise une technologie de délivrance du médicament appelée LiquiXR®. Cette technologie associe un médicament à libération immédiate non enrobé lié à une résine et un médicament à libération prolongée avec un enrobage d'épaisseur variable. L'association du médicament libre, du médicament non enrobé lié à la résine et du médicament enrobé lié à la résine avec une épaisseur d'enrobage variable permet d'obtenir la libération continue d'amphétamine.

Il y a trois ingrédients actifs : l'amphétamine (liée au sulfonate de polystyrène de sodium pour former un complexe), le sulfate de dextroamphétamine et l'aspartate d'amphétamine. Les dosages sont exprimés en amphétamine base. DYANAVEL XR contient aussi bien des composants à libération immédiate qu'à libération prolongée.

DYANAVEL XR (amphétamine) en suspension orale à libération prolongée :

- Suspension visqueuse de couleur beige à marron clair contenant 2,5 mg d'équivalents amphétamine base par mL. Chaque flacon contient 464 mL de suspension orale.
- Chaque boîte contient un (1) flacon de 473 mL (16 oz) de couleur ambre, quatre (4) distributeurs oraux et quatre (4) adaptateurs pour flacon en polyéthylène basse densité.
- Chaque mL contient 2 mg d'amphétamine (rapport de 3,2 pour 1 entre d-amphétamine et l-amphétamine liées au sulfonate de polystyrène de sodium) et 0,5 mg d'amphétamine (sous forme de 0,3 mg d'aspartate d'amphétamine et de 0,5 mg de sulfate de dextroamphétamine).

DYANAVEL XR (amphétamine) en comprimés à libération prolongée est offert sous les formes suivantes :

- 5 mg : comprimé de forme oblongue, blanc cassé, moucheté, portant l'inscription « 5 » sur une face et une rainure de sécabilité sur l'autre face. Offert en flacons de 30 comprimés.
- 10 mg : comprimé en forme de losange, blanc cassé, moucheté, portant l'inscription « 10 » sur une face et rien sur l'autre face. Offert en flacons de 30 comprimés.

- 15 mg : comprimé en forme de triangle, blanc cassé, moucheté, portant l'inscription « 15 » sur une face et rien sur l'autre face. Offert en flacons de 30 comprimés.
- 20 mg : comprimé de forme ovale, blanc cassé, moucheté, portant l'inscription « 20 » sur une face et rien sur l'autre face. Offert en flacons de 30 comprimés.

Tous les dosages sont exprimés en équivalents amphétamine base.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes au début de la partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

Généralités

- Il convient de prescrire ou de délivrer la plus petite quantité d'amphétamine possible en une fois afin de réduire les risques de surdose. DYANAVEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui utilisent d'autres médicaments sympathomimétiques.
- Il faut faire preuve de prudence avec tous les médicaments ayant des effets sympathomimétiques prescrits dans le cadre de la prise en charge du TDAH chez des patients qui :
  - pratiquent des exercices ou des activités intenses,
  - utilisent d'autres médicaments sympathomimétiques pour le traitement du TDAH ou
  - ont des antécédents familiaux de mort subite ou de décès d'origine cardiaque. Avant d'instaurer le traitement, il convient d'obtenir les antécédents personnels et familiaux du patient (y compris les antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire) et de procéder à un examen physique pour rechercher la présence d'une maladie cardiaque.

Cancérogenèse et génotoxicité

Voir 16 Toxicologie non clinique.

Appareil cardiovasculaire

- **Mort subite et anomalies cardiaques structurelles préexistantes ou autres troubles cardiaques graves**

  Enfants et adolescents

  Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez des adultes qui recevaient des stimulants du SNC aux doses recommandées. Des cas de mort subite ont été signalés chez des patients pédiatriques qui présentaient des anomalies cardiaques structurelles et d'autres troubles cardiaques graves et qui prenaient des stimulants du SNC aux doses recommandées pour le traitement du TDAH. L'utilisation de stimulants du SNC doit être évitée chez les patients qui présentent des anomalies cardiaques structurelles connues, une cardiomyopathie, une arythmie cardiaque grave, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. En cas de douleur thoracique à l'effort, de syncope inexpliquée ou d'arythmies pendant le traitement par DYANAVEL XR, le patient doit faire l'objet d'une évaluation plus poussée (voir 2 Contre-indications).

  Adultes

  Des cas de mort subite, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde ont été signalés

chez des adultes qui recevaient des médicaments stimulants aux doses habituelles pour le traitement du TDAH. Bien que le rôle des stimulants dans les cas observés chez les adultes soit également inconnu, les adultes sont plus susceptibles que les enfants de présenter des anomalies cardiaques structurelles graves, une cardiomyopathie, de graves anomalies du rythme cardiaque, une maladie coronarienne ou d'autres troubles cardiaques graves. Les adultes qui présentent de telles anomalies ne doivent généralement pas être traités par des stimulants (voir 2 Contre-indications).

- **Affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires préexistantes**

  Les stimulants du système nerveux central (SNC) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire préexistante, et les facteurs de risque de ces affections doivent être pris en compte. Un dépistage visant à détecter des affections cardiovasculaires ou cérébrovasculaires préexistantes ou sous-jacentes doit être réalisé avant l'instauration du traitement par des stimulants, et l'apparition d'affections cardiaques ou cérébrales doit être surveillée au cours du traitement.

- **Hypertension et autres affections cardiovasculaires**

  Les stimulants du SNC provoquent une augmentation de la tension artérielle (augmentation moyenne d'environ 2 à 4 mm Hg) et de la fréquence cardiaque (augmentation moyenne d'environ 3 à 6 bpm), mais des augmentations plus importantes peuvent parfois se produire. L'apparition d'une tachycardie et d'une hypertension doit être surveillée chez tous les patients.

  Il convient de surveiller la tension artérielle à des intervalles appropriés chez les patients qui prennent des stimulants, notamment en cas d'affections préexistantes susceptibles d'entraîner une hypertension.

- **Allongement de l'intervalle QTc**

  Les amphétamines entraînent un allongement de l'intervalle QTc chez certains patients (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Elles doivent être utilisées avec prudence chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc ou un syndrome du QT long congénital, qui prennent des médicaments modifiant l'intervalle QTc ou qui présentent une maladie cardiaque préexistante ou des déséquilibres électrolytiques importants. DYANAVEL XR est contre-indiqué en cas de maladie cardiovasculaire symptomatique ou d'hypertension modérée à sévère (voir 2 Contre-indications).

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

  L'utilisation inappropriée de stimulants du système nerveux central peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires graves et la mort subite (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes).

- **Vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud**

  Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, comme les produits à base d'amphétamine, sont associés à des vasculopathies périphériques, dont le phénomène de Raynaud. Les signes et symptômes sont généralement intermittents et légers; toutefois, des séquelles très rares sont possibles, comme l'ulcération digitale et/ou la nécrose des tissus mous. Des effets de type vasculopathie périphérique, dont le phénomène de Raynaud, ont été observés après la commercialisation, à différents moments du traitement et aux doses thérapeutiques dans tous les groupes d'âge. Les signes et symptômes s'atténuent généralement après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Il faut surveiller de près la survenue de changements aux doigts et aux orteils lors du traitement du TDAH par des

stimulants.

Une évaluation clinique plus approfondie (p. ex., orientation vers un rhumatologue) peut être indiquée chez certains patients.

Risques de dépendance, de tolérance et/ou d'abus

Les amphétamines sont associées à un risque important d'utilisation abusive (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes). Des cas de tolérance, de dépendance psychologique extrême et de dysfonctionnement social sévère ont été signalés dans ce contexte. Des rapports font état de patients ayant pris des doses plusieurs fois supérieures à celles recommandées. Il convient de prescrire ou de délivrer la plus petite quantité possible de DYANAVEL XR en une fois. Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une tolérance et d'une dépendance psychologique, particulièrement en cas de consommation excessive. Par conséquent, il faut choisir avec soin les patients à traiter par DYANAVEL XR, en particulier en cas d'antécédents de dépendance à des drogues ou à l'alcool ou de trouble lié à l'usage de substances.

Un arrêt brutal du traitement après une utilisation prolongée à des doses élevées entraîne une fatigue extrême et un état dépressif; des changements sont également notés à l'électroencéphalogramme du sommeil. Une supervision minutieuse est donc recommandée pendant le sevrage. Les manifestations d'une intoxication chronique par les amphétamines peuvent comprendre des dermatoses sévères, une insomnie marquée, une irritabilité, une hyperactivité et des changements de la personnalité. La manifestation la plus grave de l'intoxication chronique est la psychose, qui est souvent impossible à distinguer cliniquement de la schizophrénie. L'utilisation de DYANAVEL XR peut être détournée à des fins non thérapeutiques dans des circuits de distribution illicites.

Conduite et utilisation de machines

Les stimulants peuvent altérer la capacité du patient à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent être raisonnablement certains que DYANAVEL XR n'affecte pas leurs capacités avant d'effectuer de telles tâches.

Système endocrinien et métabolisme

- **Arrêt de la croissance à long terme**

  L'arrêt de la croissance à long terme n'a pas été évalué avec DYANAVEL XR. Dans un essai contrôlé sur une amphétamine à libération prolongée mené chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, la variation moyenne du poids par rapport au poids initial au cours des 4 premières semaines de traitement était de –1,1 lb et –2,8 lb, respectivement, chez les patients recevant 10 mg et 20 mg d'amphétamine à libération prolongée. L'administration de doses plus élevées a été associée à une perte de poids plus importante pendant les 4 premières semaines de traitement. Des données publiées sur d'autres stimulants indiquent que, chez les enfants âgés de 7 à 10 ans, on observe un ralentissement transitoire de la vitesse de croissance sans signes d'une reprise de la croissance pendant le traitement. Ces données sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation chronique d'amphétamines chez les enfants peut être associée à un arrêt de la croissance.

  Bien que DYANAVEL XR ne soit pas indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, les stimulants, dont l'amphétamine, peuvent augmenter le risque de perte de poids et d'autres effets indésirables chez ces derniers par rapport aux enfants plus âgés recevant le même médicament à la même dose.

Par conséquent, il faut surveiller la croissance pendant le traitement et éventuellement interrompre le traitement chez les patients dont la taille ou le poids n'augmente pas comme prévu.

Surveillance et examens de laboratoire

Il est recommandé de procéder périodiquement à des tests de laboratoire au cours d'un traitement prolongé. Ces tests doivent inclure, sans s'y limiter, les paramètres hématologiques, notamment un hémogramme avec numération leucocytaire différentielle et numération plaquettaire, et un dosage des enzymes hépatiques.

Système nerveux

- **Tics**

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

- **Convulsions**

  Certaines données cliniques indiquent que les stimulants pourraient abaisser le seuil convulsif chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) sans convulsions et, très rarement, en l'absence de tels antécédents. En cas de crises convulsives, il convient d'arrêter l'administration du médicament.

- **Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique**

  La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée avec les amphétamines, y compris DYANAVEL XR, en cas d'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques ou dopaminergiques (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

  La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, la stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique peut être posé si, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

  - Clonus spontané
  - Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
  - Tremblements et hyperréflexie
  - Hypertonie, température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

  Si l'administration de DYANAVEL XR en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques est justifiée sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient est recommandée, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de dose (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager d'arrêter l'administration de DYANAVEL XR et des autres agents sérotoninergiques, et d'instaurer un traitement approprié.

Fonction visuelle

Des troubles de l'accommodation et une vision floue ont été signalés chez des patients traités par des stimulants (voir 2 Contre-indications).

Fonction psychiatrique

- **Psychose préexistante**

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

- **Dépistage du trouble bipolaire chez les patients**

  Il convient d'être particulièrement prudent quand on prescrit des stimulants pour traiter le TDAH chez des patients qui présentent un trouble bipolaire comorbide, en raison du risque d'épisode mixte ou maniaque que pourrait déclencher le traitement chez ces patients. Avant l'instauration du traitement par un stimulant, les patients présentant des symptômes dépressifs comorbides doivent faire l'objet d'un dépistage adéquat pour déterminer s'ils sont à risque de trouble bipolaire. Ce dépistage doit inclure une anamnèse psychiatrique détaillée, notamment des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression.

- **Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques**

  Les stimulants du SNC, aux doses recommandées, peuvent provoquer des symptômes psychotiques ou maniaques, telles les hallucinations, les idées délirantes ou la manie, chez des patients n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie. Si de tels symptômes se manifestent, il faut envisager d'arrêter le traitement par DYANAVEL XR. Dans une analyse de données groupées issues de plusieurs études de courte durée contrôlées par placebo menées avec des stimulants du SNC, des symptômes psychotiques ou maniaques se sont manifestés chez 0,1 % des patients ayant reçu un stimulant du SNC comparativement à 0 % chez les patients ayant reçu le placebo.

- **Agressivité, anxiété et agitation**

  Les patients agités peuvent réagir négativement; interrompre le traitement si nécessaire.

  Un comportement agressif ou hostile, ou encore une anxiété marquée ou une agitation ont été observés chez les patients atteints de TDAH, et cela a été signalé au cours des essais cliniques et après la commercialisation de certains médicaments indiqués pour 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, les patients qui commencent un traitement contre le TDAH doivent être surveillés afin de déceler l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement, d'une anxiété marquée ou d'une agitation.

- **Comportement et idées suicidaires**

  Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de manifestations de type suicidaire chez des patients traités avec des médicaments contre le TDAH, notamment des cas d'idées suicidaires, de tentative de suicide et, très rarement, de suicide. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu. Le TDAH et les comorbidités qui lui sont associées pourraient être liés à un risque accru d'idées et/ou de comportement suicidaires.

  Par conséquent, on recommande aux aidants et aux professionnels de la santé de patients qui sont traités avec des médicaments contre le TDAH de surveiller l'apparition de signes de comportement

suicidaire, notamment au moment de l'instauration du traitement, lors de l'optimisation de la dose et à l'arrêt du traitement. Il faut encourager les patients à signaler toute pensée ou toute émotion inquiétante à leur professionnel de la santé, à tout moment. Les patients qui présentent des idées ou un comportement suicidaires doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le professionnel de la santé doit instaurer un traitement approprié contre l'affection psychiatrique sous-jacente et envisager de modifier le schéma thérapeutique contre le TDAH (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Fonction rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de DYANAVEL XR n'ont pas été évalués, la d-amphétamine n'étant pas dialysable. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à < 30 mL/min/1,73 m^2), la dose recommandée doit être réduite et la dose maximale ne doit pas être dépassée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale; 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Santé reproductive

- **Fertilité**

L'amphétamine, dans le rapport entre l'énantiomère d et l'énantiomère l d'environ 3:1, n'a pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain de 20 mg/jour [en équivalents d'amphétamine base] utilisée chez l'adulte, en mg par m^2).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les mères ayant une dépendance aux amphétamines sont plus susceptibles d'accoucher prématurément et de donner naissance à des bébés de faible poids. De plus, ces nourrissons peuvent présenter des symptômes de sevrage tels qu'une dysphorie, pouvant s'accompagner d'agitation, et une lassitude importante. Les amphétamines ne doivent être utilisées pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Les données publiées sur l'utilisation des amphétamines chez les femmes enceintes sont limitées. Ces données sont insuffisantes pour déterminer le risque de malformations congénitales majeures ou de fausses couches associé à ces médicaments. Des issues de grossesse défavorables ont été observées, y compris des cas d'accouchement prématuré et de faible poids à la naissance chez des nourrissons nés de mères présentant une dépendance aux amphétamines. Des perturbations neurochimiques et des troubles du comportement à long terme ont été signalés dans des études publiées sur le développement animal, durant lesquelles des doses d'amphétamines cliniquement pertinentes avaient été administrées (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

- **Effets indésirables fœtaux et néonataux**

Les amphétamines, comme DYANAVEL XR, peuvent causer une vasoconstriction, y compris une vasoconstriction des vaisseaux sanguins du placenta, et peuvent augmenter le risque de diminution de la croissance intra-utérine. De plus, les amphétamines peuvent stimuler les contractions utérines, ce qui augmente le risque d'accouchement prématuré. Des accouchements prématurés et des bébés de faible poids à la naissance ont été signalés chez des mères présentant une dépendance à l'égard des

amphétamines.

Il faut surveiller les bébés nés de mères traitées par amphétamines pour déceler des symptômes de sevrage, comme des difficultés à s'alimenter, une irritabilité, une agitation et une somnolence excessive.

Des malformations fœtales et des décès ont été signalés chez des souris après l'administration par voie parentérale de doses de d-amphétamine de 50 mg/kg/jour (environ 12 fois la DMRH utilisée chez l'adulte, en mg/m^2) ou plus chez des femelles gravides. L'administration de ces doses a également été associée à une toxicité maternelle sévère (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

Un certain nombre d'études menées chez des rongeurs indiquent que l'administration d'amphétamines (d-amphétamine ou dl-amphétamine) avant ou peu après la naissance à des doses entraînant une exposition comparable à celles utilisées dans la pratique clinique peut entraîner des perturbations neurochimiques et des troubles du comportement à long terme. Les effets comportementaux signalés comprennent des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, une altération de l'activité locomotrice et des modifications de la fonction sexuelle (voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Allaitement

D'après les rares cas rapportés dans la littérature publiée, les amphétamines (d-amphétamine ou dl-amphétamine) sont excrétées dans le lait humain. La dose relative à laquelle les nourrissons sont exposés est comprise entre 2 % et 13,8 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids, et le rapport de concentration lait/plasma maternel est compris entre 1,9 et 7,5. Aucun effet indésirable pour le bébé allaité n'a été signalé, ni aucun effet sur la production de lait. Toutefois, les effets à long terme de l'exposition aux stimulants sur le développement neurologique des bébés sont inconnus. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par DYANAVEL XR.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 6 ans) : DYANAVEL XR ne doit pas être prescrit à des enfants de moins de 6 ans. D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DYANAVEL XR chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Une prudence particulière est de mise dans cette population de patients, en raison d'un risque accru de perte de poids (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme).

Adolescents (de 13 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DYANAVEL XR chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette tranche d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada. D'après les données de modélisation pharmacocinétique, le profil pharmacocinétique auquel on s'attend chez les adolescents traités par DYANAVEL XR est très comparable à celui observé chez les enfants et les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

DYANAVEL XR n'a pas été étudié chez des patients âgés de 65 ans et plus (voir 1.2 Gériatrie). D'une manière générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la

présence d'affections ou de traitements concomitants.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'expérience avec DYANAVEL XR dans les essais contrôlés est limitée. Au regard de cette expérience limitée, le profil d'effets indésirables de DYANAVEL XR semble comparable à celui d'autres amphétamines à libération prolongée. Dans un essai clinique unique mené avec DYANAVEL XR en suspension orale, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patients) signalés chez les enfants au début du traitement étaient l'insomnie, la labilité des affects et les sautes d'humeur. Dans l'essai clinique mené avec DYANAVEL XR en comprimés, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 % des patients) étaient l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, la diminution de l'appétit, la sécheresse buccale, les nausées, les céphalées et la tachycardie. Aucun effet indésirable n'a entraîné l'arrêt de DYANAVEL XR en suspension orale. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 3 patients traités avec DYANAVEL XR en comprimés étaient l'augmentation de la tension artérielle, la stimulation du système nerveux central et l'anxiété. Aucun effet indésirable grave (EIG) n'a été signalé dans aucune des études.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dans le programme d'essais cliniques portant sur DYANAVEL XR en comprimés, 127 patients adultes (âgés de 18 à 60 ans) atteints de TDAH ont été exposés au médicament dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, à dose fixe et contrôlée par placebo. L'information incluse dans la présente section est fondée sur les données provenant de cette étude. Les effets indésirables ont été évalués en recueillant les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST), notamment le risque de suicide mesuré à l'aide de l'échelle d'évaluation du risque de suicide de Columbia (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*), les constantes vitales (tension artérielle et fréquence cardiaque), l'apparition de troubles du sommeil, l'appétit, l'humeur et les effets indésirables psychotiques. Les effets indésirables signalés dans cette étude avec les doses de 5, 10, 15 et 20 mg administrées une fois par jour pendant une période maximale de 5 semaines sont présentés dans le tableau 2. Les fréquences indiquées représentent la proportion de personnes ayant présenté, au moins une fois, un EIST du type indiqué. Un événement survenu en cours de traitement s'entendait comme tout événement survenu pour la première fois ou s'étant aggravé pendant l'administration du traitement par rapport aux valeurs de départ.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés par ≥ 1 % des adultes ayant reçu des doses fixes de DYANAVEL XR en comprimés (dose initiale de 5 mg augmentée chaque semaine jusqu'à la dose finale de 20 mg/jour*)

Terme privilégié	Placebo N = 65 n (%)	DYANAVEL XR en comprimés N = 62 n (%)
Affections psychiatriques		
Insomnie	8 (12,3)	14 (22,6)

Terme privilégié	Placebo N = 65 n (%)	DYANAVEL XR en comprimés N = 62 n (%)
Insomnie de début de nuit	3 (4,6)	5 (8,1)
Irritabilité	5 (7,7)	11 (17,7)
Anxiété	0	5 (8,1)
Dysphorie	0	3 (4,8)
Labilité des affects	0	2 (3,2)
Anhédonie	1 (1,5)	1 (1,6)
Bruxisme	1 (1,5)	1 (1,6)
Diminution de l'attention soutenue	1 (1,5)	1 (1,6)
Diminution de la libido	1 (1,5)	1 (1,6)
Altération de l'humeur	0	2 (3,2)
Troubles du sommeil	1 (1,5)	1 (1,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	14 (21,5)	30 (48,4)
Augmentation de l'appétit	2 (3,1)	2 (3,2)
Affections gastro-intestinales		
Sécheresse buccale	1 (1,5)	12 (19,4)
Nausées	2 (3,1)	5 (8,1)
Constipation	2 (3,1)	1 (1,6)
Vomissements	3 (4,6)	0
Gêne abdominale	1 (1,5)	1 (1,6)
Affections du système nerveux		
Céphalées	4 (6,2)	8 (12,9)
Étourdissements	1 (1,5)	5 (8,1)
Migraine	2 (3,1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	4 (6,2)	1 (1,6)
Nervosité	1 (1,5)	2 (3,2)
Soif	2 (3,1)	2 (3,2)
Infections et infestations		
Bronchite	1 (1,5)	2 (3,2)
Pharyngite	0	2 (3,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	0	2 (3,2)
Investigations		
Augmentation de la tension artérielle	1 (1,5)	1 (1,6)
Augmentation de la tension artérielle systolique	1 (1,5)	1 (1,6)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhydrose	0	3 (4,8)
Acné	0	2 (3,2)
Affections cardiaques		
Tachycardie	0	5 (8,1)

Terme privilégié	Placebo N = 65 n (%)	DYANAVEL XR en comprimés N = 62 n (%)

* Chez les sujets répartis au hasard dans le groupe recevant DYANAVEL XR en comprimés, la dose était augmentée par paliers de 5 mg chaque semaine jusqu'à atteindre une dose finale de 20 mg administrée pendant 14 (+/- 3) jours. Les sujets qui ne toléraient pas le médicament à l'étude, quelle que soit la dose, ont été retirés de l'étude. Les effets indésirables survenus en cours de traitement énumérés ci-dessus correspondent aux événements observés à toutes les doses au cours des 5 semaines.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients de l'étude de phase III avec dose optimisée, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu effectuée dans une classe-laboratoire constituée d'enfants atteints de TDAH (âgés de 6 à 12 ans) traités avec DYANAVEL XR en suspension orale. Les EIST et les fréquences ont été enregistrés de la façon décrite ci-dessus. Tous les patients ont reçu DYANAVEL XR en suspension orale pendant 5 semaines à des doses augmentant chaque semaine (sans dépasser la dose de 20 mg/jour) jusqu'à atteindre la dose optimisée selon la tolérance du patient. À la semaine 6, les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir le placebo ou pour poursuivre le traitement à la dose optimisée.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés par ≥ 1 % des enfants (âgés de 6 à 12 ans) au cours d'une période ouverte maximale de 5 semaines avec ajustement posologique, suivie d'une période de traitement à double insu et contrôlée par placebo de 1 semaine*

Terme privilégié	Période d'optimisation de la dose en mode ouvert (5 semaines) N = 107 n (%)	Période de traitement à double insu et contrôlée par placebo (1 semaine)	
		Placebo (N = 48) n (%)	DYANAVEL XR en suspension orale (N = 52) n (%)
Affections psychiatriques			
Insomnie	14 (13,1)	1 (2,1)	1 (1,9)
Insomnie de début de nuit	0	1 (1,2)	0
Labilité des affects	10 (9,3)	0	0
Sautes d'humeur	6 (5,6)	0	0
Dysphorie	4 (3,7)	0	0
Irritabilité	4 (3,7)	0	0
Agressivité	2 (1,9)	0	0
Pleurs	2 (1,9)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	28 (26,2)	0	1 (1,9)
Affections gastro-intestinales			
Douleur abdominale haute	8 (7,5)	1 (2,1)	2 (3,8)
Nausées	5 (4,7)	0	0
Vomissements	4 (3,7)	1 (2,1)	1 (1,9)

Terme privilégié	Période d'optimisation de la dose en mode ouvert (5 semaines) N = 107 n (%)	Période de traitement à double insu et contrôlée par placebo (1 semaine)	
		Placebo (N = 48) n (%)	DYANAVEL XR en suspension orale (N = 52) n (%)
Stomatite aphteuse	2 (1,9)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Piqûre d'arthropode	2 (1,9)	1 (2,1)	0
Claquage musculaire	2 (1,9)	0	0
Affections du système nerveux			
Céphalées	6 (5,6)	1 (2,1)	1 (1,9)
Étourdissements	2 (1,9)	0	0
Endormissement soudain	0	1 (2,1)	0
Infections et infestations			
Gastroentérite virale	2 (1,9)	1 (2,1)	1 (1,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,9)	1 (2,1)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	5 (4,7)	0	0
Malaise	0	1 (2,1)	0
Pyrexie	0	1 (2,1)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	5 (4,7)	0	0
Épistaxis	0	0	2 (3,8)
Rhinite allergique	0	0	2 (3,8)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur musculosquelettique	0	0	1 (1,9)
Investigations			
Perte de poids	3 (2,8)	0	0

* TRI102-ADD-001 était une étude de phase III avec dose optimisée, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et menée en groupes parallèles dans une classe-laboratoire constituée d'enfants âgés de 6 à 12 ans. Les participants ont reçu une dose quotidienne initiale de 2,5 mg ou de 5,0 mg qui a été augmentée pendant 5 semaines jusqu'à atteindre une dose stable de 10 à 20 mg/jour. Ils ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir soit la dose optimale de DYANAVEL XR en suspension orale établie durant la phase d'optimisation de la dose en mode ouvert, soit le placebo pendant une semaine dans le cadre de la période de traitement à double insu.

Essais cliniques menés avec d'autres amphétamines chez des enfants, des adolescents et des adultes atteints de TDAH

Système cardiovasculaire : palpitations, tachycardie, élévation de la tension artérielle, mort subite, infarctus du myocarde. On a signalé des cas isolés de cardiomyopathie associée à la consommation chronique d'amphétamines.

Système nerveux central : épisodes psychotiques aux doses recommandées, hyperstimulation,

impatience motrice, irritabilité, euphorie, dyskinésie, dysphorie, dépression, tremblements, tics, agressivité, colère, logorrhée.

Troubles oculaires : vision floue, mydriase.

Système digestif : sécheresse buccale, dysgueusie, diarrhée, constipation, autres troubles gastro-intestinaux. L'anorexie et la perte de poids peuvent également compter parmi les effets indésirables.

Allergies : urticaire, éruption cutanée, réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème et anaphylaxie. Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées.

Système endocrinien : impuissance, modification de la libido.

Peau : alopécie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

- **Comportement et idées suicidaires**
    - Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de manifestations de type suicidaire chez des patients traités avec des médicaments contre le TDAH, notamment des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides. Dans certains de ces rapports, des affections concomitantes ont pu contribuer à la survenue de l'événement (voir 7 Mises en garde et précautions, Comportement et idées suicidaires).
- **Effets indésirables signalés avec d'autres amphétamines**
    - Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'approbation d'autres amphétamines. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament de manière fiable.
        - Allergie : urticaire, éruption cutanée, réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème et anaphylaxie. Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées.
        - Système cardiovasculaire : palpitations, mort subite, infarctus du myocarde. On a signalé des cas isolés de cardiomyopathie associée à la consommation chronique d'amphétamines.
        - Système nerveux central : impatience motrice, irritabilité, euphorie, dyskinésie, dysphorie, dépression, tremblements, agressivité, colère, logorrhée et paresthésie (y compris fourmillements).
        - Système endocrinien : impuissance, modification de la libido, érections fréquentes ou prolongées.
        - Troubles oculaires : vision floue, mydriase.
        - Système digestif : dysgueusie, constipation, ischémie intestinale et autres troubles gastro-intestinaux.
        - Investigations : allongement de l'intervalle QTc.
        - Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os : rhabdomyolyse.
          Troubles psychiatriques : dermatillomanie, bruxisme.

- Peau : alopécie.
- Affections vasculaires : phénomène de Raynaud, épistaxis, contusion.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Co-administration d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO); voir 2 Contre-indications, 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

- Compte tenu de l'augmentation possible de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, DYANAVEL XR doit être utilisé avec prudence en concomitance avec des médicaments ayant des effets pharmacologiques similaires.
- La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par DYANAVEL XR.
- Une diminution de la dose d'anticoagulants, d'anticonvulsivants et de certains antidépresseurs peut être nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des amphétamines.
- Il ne faut pas administrer DYANAVEL XR en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ni dans les 14 jours après l'arrêt d'un traitement par des IMAO.
- **Agents sérotoninergiques :** En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique est survenu lors de l'utilisation d'amphétamines, comme DYANAVEL XR, lorsqu'elles étaient administrées en concomitance avec des agents sérotoninergiques, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) [voir 7 Mises en garde et précautions, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique]. Des cas de syndrome sérotoninergique ont également été signalés en association avec une surdose d'amphétamines, y compris avec DYANAVEL XR (voir 5 Surdose).

  Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles potentiellement mortels (caractérisés par un ensemble de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental telles que la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma), le traitement par les agents sérotoninergiques doit être arrêté si le patient manifeste ces symptômes et un traitement symptomatique de soutien doit être instauré. DYANAVEL XR doit être utilisé avec prudence en association avec des agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques (p. ex., triptans, certains antidépresseurs tricycliques et analgésiques opiacés, lithium, millepertuis, IMAO) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir 7 Mises en garde et précautions, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique).

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude *in vivo* n'a été menée pour évaluer l'effet de l'alcool sur l'exposition au médicament. Une étude de dissolution *in vitro* menée avec DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée a montré un risque de libération accélérée du médicament induite par l'alcool en présence d'alcool à une concentration de 40 %. Dans une étude similaire menée avec DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée, aucune libération accélérée induite par l'alcool n'a été observée en présence d'alcool à une concentration de 40 %. Aucune accélération de la libération du médicament n'a été observée avec des concentrations d'alcool de 5 %, 10 % et 20 %, pour aucun des deux produits. On doit conseiller aux

patients traités par DYANAVEL XR d'éviter de boire de l'alcool pendant le traitement. La consommation d'alcool pendant le traitement par DYANAVEL XR peut accélérer la libération de la dose d'amphétamine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau 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 (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant l'acidité gastro-intestinale (p. ex., guanéthidine, réserpine, chlorhydrate d'acide glutamique, acide ascorbique)	T	Les agents augmentant l'acidité gastro-intestinale peuvent diminuer les concentrations sanguines et l'efficacité de DYANAVEL XR (amphétamine).	En fonction de la réponse du patient, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de DYANAVEL XR en cas de prise concomitante d'agents acidifiants.
Agents acidifiants (urinaires et gastro-intestinaux) [p. ex., chlorure d'ammonium, phosphate monosodique].	T	Diminuent les concentrations sanguines et l'efficacité de l'amphétamine. Les agents augmentant l'acidité urinaire augmentent la concentration des espèces non ionisées de la molécule d'amphétamine, accroissant ainsi l'excrétion urinaire.	En fonction de la réponse du patient, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de DYANAVEL XR en cas de prise concomitante d'agents acidifiants.
Antagonistes adrénergiques	T	Les antagonistes adrénergiques sont inhibés par les amphétamines.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Agents alcalinisants gastro-intestinaux et urinaires (p. ex., bicarbonate de sodium, antiacides, acétazolamide, certains thiazides)	T	Les agents alcalinisants gastro-intestinaux et urinaires augmentent la concentration sanguine de l'amphétamine et potentialisent ses effets.	L'administration concomitante de DYANAVEL XR et d'agents alcalinisants gastro-intestinaux ou urinaires doit être évitée.

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons	T	Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent sur les pompes à protons en inhibant la production d'acide, ce qui réduit l'acidité gastrique.	L'administration concomitante de DYANAVEL XR et d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée.
Antidépresseurs tricycliques (p. ex., désipramine, protriptyline)	T	Les amphétamines peuvent augmenter l'activité des antidépresseurs tricycliques ou des agents sympathomimétiques; l'administration simultanée de d-amphétamine et de désipramine ou de protriptyline, et potentiellement d'autres antidépresseurs tricycliques, provoque des augmentations marquées et soutenues de la concentration de d-amphétamine dans le cerveau. Les effets cardiovasculaires peuvent être potentialisés.	Surveiller régulièrement ces effets et ajuster la dose ou utiliser un traitement différent en fonction de la réponse du patient.
Antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, métabolite de la furazolidone	T	Les antidépresseurs de la classe des IMAO ralentissent le métabolisme des amphétamines, ce qui potentialise leurs effets sur la libération de la noradrénaline et d'autres monoamines par les terminaisons nerveuses adrénergiques. Cela peut causer des céphalées et d'autres signes de crise hypertensive. Divers effets toxiques neurologiques et une hyperpyrexie maligne peuvent survenir, dont l'issue est parfois fatale.	Il ne faut pas administrer DYANAVEL XR en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ni dans les 14 jours après l'arrêt d'un traitement par des IMAO.
Antihistaminiques	T	Les amphétamines peuvent contrecarrer les effets sédatifs de certains antihistaminiques.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR en suspension orale ou DYANAVEL XR en comprimés.

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	T	Les amphétamines peuvent antagoniser les effets hypotensifs des antihypertenseurs.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle et d'ajuster la dose de l'agent antihypertenseur si nécessaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Hypertension et autres affections cardiovasculaires).
Chlorpromazine	T	La chlorpromazine bloque les récepteurs de la dopamine et de la noradrénaline, inhibant ainsi les effets stimulants centraux des amphétamines, et peut être utilisée pour traiter les intoxications par les amphétamines.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Agents sérotoninergiques (p. ex., ISRS, IRSN, triptans)	T	L'utilisation concomitante de DYANAVEL XR avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des triptans, des antidépresseurs tricycliques, du fentanyl, du lithium, du tramadol, du tryptophan, de la buspirone et du millepertuis augmente le risque de syndrome sérotoninergique.	Le traitement doit être commencé à des doses plus faibles et la survenue de signes et de symptômes de syndrome sérotoninergique doit être surveillée, en particulier à l'instauration du traitement par DYANAVEL XR et lors des augmentations de dose. En cas de syndrome sérotoninergique, le traitement par DYANAVEL XR et par le ou les médicaments sérotoninergiques concomitants doit être arrêté.
Éthosuximide	T	Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale de l'éthosuximide.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Halopéridol	T	L'halopéridol bloque les récepteurs de la dopamine, inhibant ainsi les effets stimulants centraux des amphétamines.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Carbonate de lithium	T	Les effets anorexigènes et stimulants des amphétamines peuvent être inhibés par le carbonate de lithium.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Mépéridine	T	Les amphétamines potentialisent les effets analgésiques de la mépéridine.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Traitement par la méthénamine	T	Les agents acidifiants utilisés lors du traitement par la méthénamine augmentent l'excrétion urinaire des amphétamines et réduisent leur efficacité.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Noradrénaline	T	Les amphétamines renforcent les effets adrénergiques de la noradrénaline.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Phénobarbital	T	Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale du phénobarbital; l'administration concomitante de phénobarbital peut produire des effets anticonvulsivants synergiques.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Phénytoïne	T	Les amphétamines peuvent retarder l'absorption intestinale de la phénytoïne; l'administration concomitante de phénytoïne peut produire des effets anticonvulsivants synergiques.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.

Classe thérapeutique	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Propoxyphène	T	En cas de surdose de propoxyphène, la stimulation du SNC par les amphétamines est potentialisée et des convulsions mortelles peuvent se produire.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.
Alcaloïdes du vératre	T	Les amphétamines inhibent les effets hypotenseurs des alcaloïdes du vératre.	Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec DYANAVEL XR.

T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont aucun effet sur l'absorption de DYANAVEL XR. Aucune différence significative n'a été observée entre l'administration avec un repas et l'administration à jeun (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 10.3 Pharmacocinétique).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie. Le millepertuis peut augmenter les concentrations de sérotonine dans le cerveau et donc accroître le risque de toxicité sérotoninergique si DYANAVEL XR est prescrit avec d'autres médicaments sérotoninergiques.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les amphétamines peuvent provoquer une élévation significative des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. Cette élévation est plus marquée en soirée. Les amphétamines peuvent entraver la détermination des concentrations urinaires de stéroïdes.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques dotées d'une activité stimulante sur le SNC. Elles ne sont pas des catécholamines. Leur mode d'action thérapeutique en présence du TDAH n'est pas connu. On croit que les amphétamines pourraient bloquer la recapture de la noradrénaline et de la dopamine dans le neurone présynaptique et accroître la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal.

10.2 Pharmacodynamie

Les manifestations comportementales du TDAH pourraient mettre en cause un déséquilibre interactif entre les systèmes dopaminergiques et ceux d'autres neurotransmetteurs. L'amphétamine augmente la disponibilité de la dopamine synaptique dans des sites clés du cerveau en stimulant sa libération à partir de réserves de dopamine nouvellement synthétisée (cytoplasmique).

DYANAVEL XR est un comprimé ou une suspension orale qui utilise une technologie de délivrance du médicament appelée LiquiXR®. Cette technologie associe un médicament à libération immédiate non enrobé lié à une résine et un médicament à libération prolongée avec un enrobage d'épaisseur variable. L'association du médicament libre, du médicament non enrobé lié à la résine et du médicament enrobé lié à la résine avec une épaisseur d'enrobage variable assure la libération continue d'amphétamine.

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

Les récepteurs D1 et D2 sont les principaux médiateurs des effets engendrés par l'amphétamine. En outre, les récepteurs 5-HT2A et 5-HT3 ainsi que les récepteurs NMDA pourraient jouer un rôle dans la libération de dopamine provoquée par l'amphétamine, dans la régulation de la fréquence de décharge et dans le circuit des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale, respectivement.

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Résultats pharmacocinétiques chez les adultes en bonne santé

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la d-amphétamine et de la l-amphétamine après administration à des adultes en bonne santé à jeun[1]

	d-amphétamine				l-amphétamine			
Dose d'amphétamine base	**C_{max}**	**T_{max} médian (h)**	**$t_{½}$ (h)**	**$ASC_{0-\infty}$**	**C_{max}**	**T_{max} médian (h)**	**$t_{½}$ (h)**	**$ASC_{0-\infty}$**
20 mg (comprimé LP croqué)	54,71	5,0	13,9	1 206,43	17,47	5,0	17,8	472,66
20 mg (suspension orale LP)	54,13	4,0	12,4	1 197,32	17,29	4,0	15,1	461,54

[1] Sauf indication contraire, les valeurs indiquées sont des moyennes arithmétiques.
$ASC_{0-\infty}$: aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à l'infini; C_{max} : concentration plasmatique maximale; LP : libération prolongée; $t_{½}$: demi-vie d'élimination apparente; T_{max} : temps nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale

Aucune différence n'a été relevée entre l'administration avec de la nourriture et l'administration à jeun.

Résultats pharmacocinétiques chez les enfants

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la d-amphétamine et de la l-amphétamine après administration à des enfants (âgés de 6 à 12 ans) à jeun[1]

	d-amphétamine				l-amphétamine			
Dose d'amphétamine base	**C_{max}**	**T_{max} médian (h)**	**$t_{½}$ (h)**	**$ASC_{0-\infty}$**	**C_{max}**	**T_{max} médian (h)**	**$t_{½}$ (h)**	**$ASC_{0-\infty}$**
10 mg (suspension orale LP administrée à jeun)	54,87	3,4	10,6	1 061,20	17,15	5,0	12,5	380,53

[1] Sauf indication contraire, les valeurs indiquées sont des moyennes arithmétiques.
LP : libération prolongée

Absorption

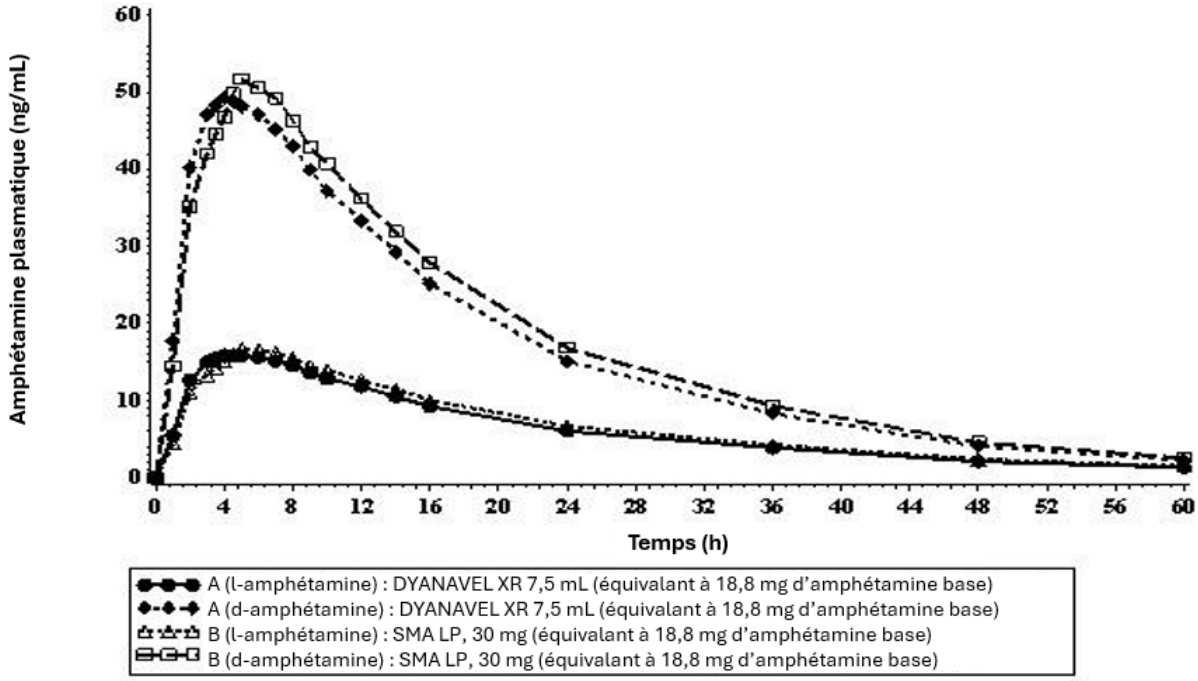
Suspension orale à libération prolongée

Dans le cadre d'une étude croisée, après administration d'une dose unique de 18,75 mg de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée à 29 adultes en bonne santé à jeun, le temps médian (intervalle) écoulé avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) des isomères d et l de l'amphétamine était de 4 (2 à 7) heures.

Dans le cadre d'une étude croisée, après administration d'une dose unique de 18,75 mg de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée à 28 adultes en bonne santé à jeun, le temps médian écoulé (intervalle) avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) était de 4 (2 à 7) heures pour la d-amphétamine et de 5 (3 à 7) heures pour la l-amphétamine. Les concentrations maximales (C_{max})

correspondaient respectivement à 93 % et à 94 % de la C_{max} des gélules de sels mixtes d'amphétamine (SMA) à libération prolongée. À doses égales, la biodisponibilité relative de DYANAVEL XR par rapport aux gélules de sels mixtes d'amphétamine (SMA) à libération prolongée est de 94 % aussi bien pour la d-amphétamine que pour la l-amphétamine.

Figure 1 – Courbe des concentrations plasmatiques moyennes de d-amphétamine et de l-amphétamine en fonction du temps après administration d'une dose unique (18,8 mg d'amphétamine base) de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée et de SMA à libération prolongée chez des adultes à jeun

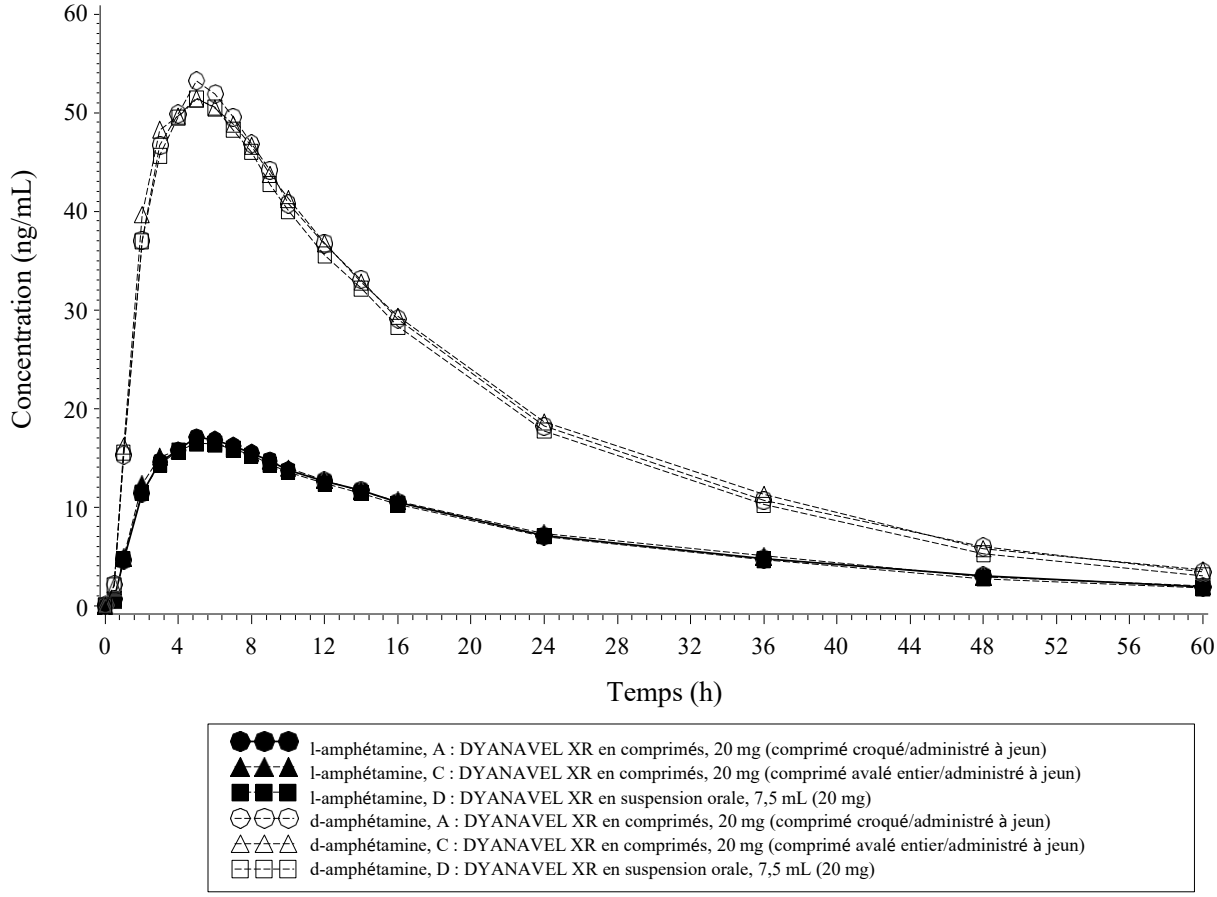


Comprimés à libération prolongée

Dans le cadre d'une étude croisée, après administration d'une dose unique de 20 mg de DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée (avalés entiers) à 32 adultes en bonne santé à jeun, le temps médian écoulé (intervalle) avant l'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) était de 5,0 (2 à 9) heures aussi bien pour la d-amphétamine que pour la l-amphétamine. Les concentrations maximales (C_{max}) de d-amphétamine et de l-amphétamine correspondaient à 101 % de la C_{max} de DYANAVEL XR en suspension orale. À doses égales, la biodisponibilité relative de DYANAVEL XR en comprimés par rapport à DYANAVEL XR en suspension orale était de 105 % pour la d-amphétamine et de 106 % pour la l-amphétamine.

Lors de la prise à jeun de DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée, le fait de croquer les comprimés ou de les avaler entiers n'a pas eu d'effet significatif sur l'exposition et le T_{max}.

Figure 2 – Courbe des concentrations plasmatiques moyennes de d-amphétamine et de l-amphétamine en fonction du temps après administration de DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée et de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée chez des adultes en bonne santé



Effet des aliments

Suspension orale à libération prolongée

L'ingestion de 7,5 mL de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée avec un repas riche en matières grasses a augmenté d'environ 2 % la C_{max} moyenne des deux isomères de DYANAVEL XR, et a réduit l'ASC de la d-amphétamine et de la l-amphétamine de 5,7 % et 7,4 %, respectivement. Le T_{max} a été retardé d'environ 1 heure pour les deux isomères.

Comprimés à libération prolongée

L'ingestion de 20 mg de DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée avec un repas riche en matières grasses a augmenté d'environ 3 % la C_{max} moyenne des deux isomères, et a réduit l'ASC de la d-amphétamine et de la l-amphétamine d'environ 4,0 % et 7,3 %, respectivement. Le T_{max} médian n'a été retardé pour aucun des deux isomères.

Distribution

Les études de la littérature mettent en évidence une distribution stéréospécifique des énantiomères dextro (d-) et lévo (l-) de l'amphétamine dans le cerveau et le cœur chez la souris. Chez le rat, la cinétique

de distribution a indiqué que les deux énantiomères étaient excrétés en quantités comparables dans l'urine sous la forme de la molécule mère et du métabolite hydroxy.

La ^{3}H-*d*-amphétamine radiomarquée était distribuée dans de nombreux tissus chez les rats mâles et chez les femelles gravides et non gravides. L'amphétamine a passé la barrière placentaire et a été retrouvée dans le placenta, dans tout le corps des fœtus et dans le cerveau et le foie des fœtus. En général, les concentrations étaient nettement moins élevées dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels.

Métabolisme

L'amphétamine est oxydée en position 4 de l'anneau benzène pour former de la 4-hydroxy-amphétamine, ou sur la chaîne latérale des carbones α ou β pour former de l'alpha-hydroxy-amphétamine ou de la noradrénaline, respectivement. La noradrénaline et la 4-hydroxy-amphétamine sont toutes les deux actives, et chacune est ensuite oxydée pour former de la 4-hydroxy-noradrénaline. L'alpha-hydroxy-amphétamine subit une désamination pour former de la phénylacétone, ce qui finit par former de l'acide benzoïque et son glucuronide ainsi que de l'acide hippurique, par conjugaison avec la glycine. Bien que les enzymes intervenant dans le métabolisme de l'amphétamine n'aient pas été clairement définies, on sait que le CYP2D6 participe à la formation de la 4-hydroxy-amphétamine.

Comme le CYP2D6 est génétiquement polymorphe, des variations du métabolisme de l'amphétamine au sein de la population sont possibles.

Élimination

Après administration d'une dose unique de 7,5 mL (2,5 mg/mL) de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la d-amphétamine et de la l-amphétamine était de 12,4 heures et de 15,1 heures, respectivement.

Après administration d'une dose unique de 20 mg de DYANAVEL XR en comprimés à libération prolongée, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la d-amphétamine et de la l-amphétamine était de 13,5 heures et de 17,3 heures, respectivement.

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Après administration d'une dose unique de 10 mg de DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée (2,5 mg/mL) chez des enfants atteints de TDAH (âgés de 6 à 12 ans) à jeun, le temps médian écoulé avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales de d-amphétamine et de l-amphétamine a été de 3,4 et 5 heures, respectivement. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la d-amphétamine et de la l-amphétamine était de 10,6 heures et de 12,5 heures, respectivement.
- **Personnes âgées :** Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer DYANAVEL XR chez les patients âgés.
- **Sexe :** Les données relatives à l'utilisation de DYANAVEL XR sont insuffisantes pour détecter des variations pharmacocinétiques entre les sexes.
- **Origine ethnique :** Les données relatives à l'utilisation de DYANAVEL XR sont insuffisantes pour détecter des variations pharmacocinétiques entre les origines ethniques.
- **Grossesse et allaitement :** D'après les rares cas rapportés dans la littérature publiée, les amphétamines (d-amphétamine ou dl-amphétamine) sont excrétées dans le lait humain. La dose

relative à laquelle les nourrissons sont exposés est comprise entre 2 % et 13,8 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids, et le rapport lait/plasma maternel est compris entre 1,9 et 7,5. Aucun effet indésirable pour le bébé allaité n'a été signalé, ni aucun effet sur la production de lait. Toutefois, les effets à long terme de l'exposition aux stimulants sur le développement neurologique des bébés sont inconnus. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par DYANAVEL XR.

- **Insuffisance hépatique :** L'utilisation de DYANAVEL XR n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, une fraction de la dose d'amphétamine subit un métabolisme hépatique. De ce fait, une insuffisance hépatique pourrait inhiber l'élimination de l'amphétamine et donc prolonger l'exposition.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de DYANAVEL XR après son administration. Toutefois, il a été signalé qu'entre 1 % et 75 % de la dose d'amphétamine étaient retrouvés dans l'urine, en fonction du pH urinaire, la fraction restante de la dose étant métabolisée par voie hépatique étant donné que l'amphétamine n'est pas dialysable. Par conséquent, une altération de la fonction rénale peut inhiber l'élimination de l'amphétamine et entraîner des expositions prolongées.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver DYANAVEL XR à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée : Délivrer dans un contenant étanche doté d'un mécanisme à l'épreuve des enfants. Après ouverture du flacon de suspension orale, le conditionnement destiné à la vente doit être éliminé de façon appropriée dans les 6 mois suivant la date d'ouverture (ou à la date de la péremption, selon la première éventualité). Le contenant de la pharmacie doit être éliminé de façon appropriée dans les 40 jours suivant après la délivrance.

Retourner tout contenu restant, non utilisé ou périmé de DYANAVEL XR en suspension orale ou de DYANAVEL XR en comprimés à la pharmacie. Ne pas les jeter dans les ordures ménagères.

DYANAVEL XR doit être conservé dans un endroit sûr, par exemple dans un endroit fermé à clé, et hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation afin d'éviter toute utilisation inappropriée ou accidentelle par quiconque.

Toute portion inutilisée ou périmée de DYANAVEL XR doit être éliminée de façon appropriée sans délai afin d'éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux domestiques. DYANAVEL XR ne doit pas être partagé avec d'autres personnes et des mesures doivent être prises pour le protéger contre le vol ou le mésusage. Au besoin, le patient doit consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où il sera éliminé de façon sécuritaire.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

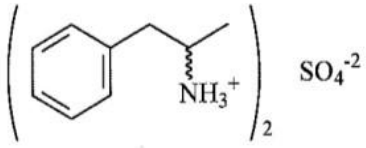
Substance médicamenteuse

Nom propre : sulfate d'amphétamine

Nom chimique : sulfate de phényl-2-(R,S)-aminopropane

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2SO_4$, 368,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche à blanc cassé

pH : 5,0 à 6,0 (de la solution aqueuse)

pKa : 9,9

Solubilité : soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool

Point de fusion : 131 °C à 135 °C (du dérivé n-benzoyl de l'amphétamine)

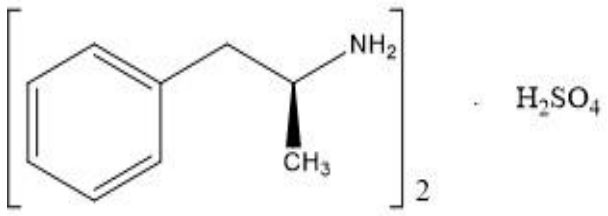
Nom propre : sulfate de dextroamphétamine

Nom chimique :

1) sulfate de phényl-2-(S)-aminopropane
2) sulfate de (+)-α-méthylphénéthylamine (2:1)
3) sulfate de benzène-éthanamine, α-méthyl-, (S)- (2:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2SO_4$, 368,49 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche

pH : 5,0 à 6,0 (de la solution aqueuse)

pKa : 9,9

Solubilité : soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool

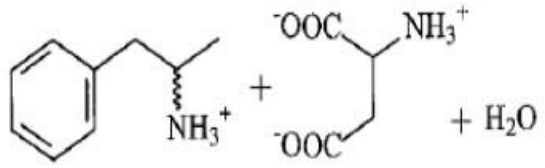
Point de fusion : 155 °C à 160 °C (du dérivé n-benzoyl de l'amphétamine)

Nom propre : aspartate d'amphétamine monohydraté

Nom chimique : aspartate de phényl-2-(R,S)-aminopropane

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{22}N_2SO_5$, 286,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche à blanc cassé

pH : 5,0 à 7,0 (de la solution aqueuse)

pKa : 9,9

Solubilité : soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool

Point de fusion : 131 °C à 135 °C (du dérivé n-benzoyl de l'amphétamine)

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)

DYANAVEL XR en suspension orale

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients dans l'essai clinique pivot portant sur DYANAVEL XR en suspension orale chez des enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH[1]

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TRI102-ADD-001	Étude multicentrique de phase III avec dose optimisée, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles menée dans une classe-laboratoire	Période d'optimisation de la dose en mode ouvert (5 semaines) : doses orales de 2,5 à 20 mg/jour Période à double insu (1 semaine) : dose orale déterminée pendant la phase en mode ouvert, une fois par jour	Total : 99 Placebo : 48 DYANAVEL XR en suspension orale : 51	9,2 ans (6 à 12 ans)	Masculin : 68 Féminin : 31

[1] Population en intention de traiter (IT)

L'efficacité de DYANAVEL XR en suspension orale a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles menée dans une classe-laboratoire chez 107 enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH (selon les critères du DSM-IV). L'étude a commencé par une période d'optimisation de la dose en mode ouvert (de 5 semaines) avec une dose initiale de DYANAVEL XR de 2,5 mg ou de 5 mg administrée une fois par jour le matin (dose laissée à la discrétion du chercheur). La dose pouvait être augmentée chaque semaine par paliers de 2,5 mg à 10 mg jusqu'à l'obtention d'une dose optimale ou d'une dose maximale de 20 mg/jour. Les sujets ont ensuite commencé une période de traitement d'une semaine à répartition aléatoire et à double insu, au cours de laquelle ils ont reçu DYANAVEL XR à la dose individuellement optimisée ou le placebo. Une séance d'entraînement en classe-laboratoire a eu lieu avant la phase contrôlée à répartition aléatoire. À la fin de la semaine, les enseignants et les évaluateurs ont évalué le niveau d'attention et le comportement des sujets dans une classe-laboratoire, à l'aide de l'échelle d'évaluation de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham (SKAMP). L'échelle d'évaluation SKAMP comprend 13 éléments notés par les enseignants et permet d'évaluer les manifestations du TDAH en classe. Chaque élément est évalué sur une échelle de déficience en 7 points.

Le paramètre principal était la variation des scores SKAMP combinés ajustés selon le modèle, par rapport aux scores pré-administration, 4 heures après l'administration de la dose, mesurés durant la journée en classe-laboratoire (visite 8) dans la population en IT. L'analyse principale de l'efficacité 4 heures après l'administration de la dose a mis en évidence une différence statistiquement significative dans le groupe recevant DYANAVEL XR en solution orale par rapport au groupe placebo (moyenne des MC de la différence entre les traitements [ET] : -14,8 [1,61], $p < 0,001$).

Tableau 8 – Résumé des principaux résultats d'efficacité chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH[1]

	Étude TRI102-ADD-001		
	DYANAVEL XR en suspension orale à libération prolongée n = 51	**Placebo n = 48**	**Différence entre les traitements (IC à 95 %)**
Paramètres principaux			
Score SKAMP combiné			
Score pré-administration moyen (É.-T.)	17,3 (8,9)	15,5 (7,4)	---
Variation moyenne des MC entre les scores pré-administration et les scores obtenus 4 heures après l'administration (ET)	-8,8 (1,14)	6,0 (1,2)	-14,8 (-17,9, -11,6)[2] p < 0,0001

ET : erreur type; É.-T. : écart-type; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés;
SKAMP : échelle de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn et Pelham

Le score SKAMP combiné est obtenu en additionnant les éléments 1 à 13, chaque élément étant

évalué sur une échelle à 7 points (0 = normal; 6 = déficience maximale).

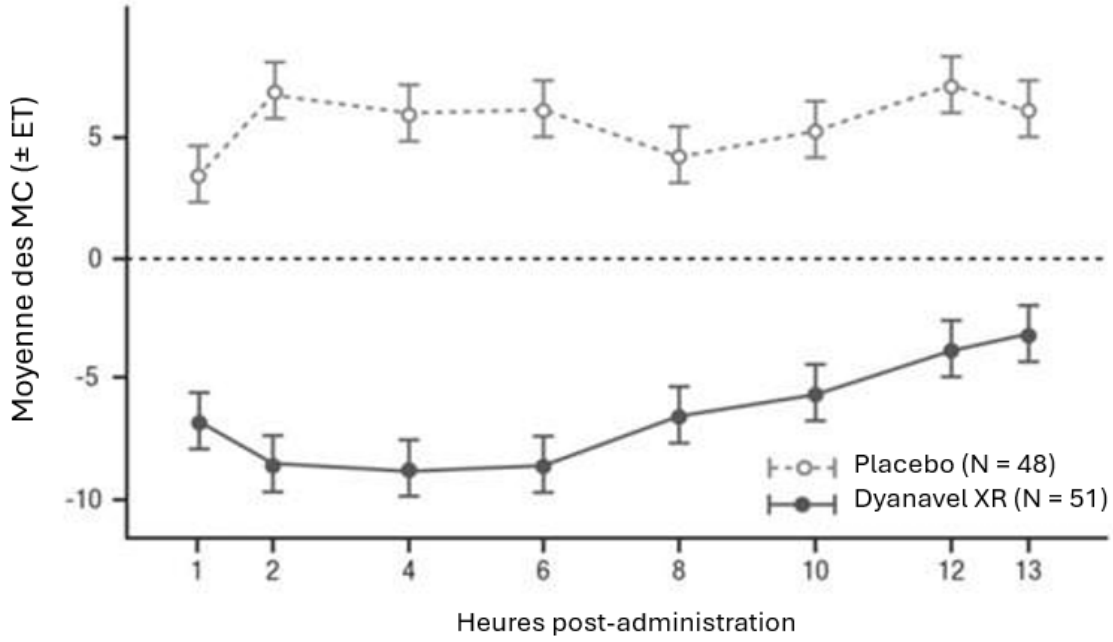
La comparaison des traitements, en termes de variation par rapport aux scores pré-administration, est évaluée à l'aide d'une analyse à modèle mixte à mesures répétées avec le traitement (TRI102/placebo), le centre d'étude, le point d'évaluation et l'interaction point d'évaluation-traitement comme effets principaux, et l'intercept des sujets comme effet aléatoire.

[1] Population en intention de traiter (IT)
[2] Différence (médicament moins placebo) de la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux scores obtenus avant l'administration

Les paramètres secondaires clés comprenaient le temps écoulé avant l'apparition de l'effet clinique, défini comme le premier point d'évaluation post-administration à partir duquel la différence entre les scores SKAMP combinés obtenus avec les deux traitements était statistiquement significative ($p < 0,05$), et la durée de l'effet clinique, définie comme la différence entre l'heure d'apparition de l'effet et le dernier point d'évaluation consécutif à partir duquel la différence entre les scores SKAMP combinés obtenus avec les deux traitements était toujours statistiquement significative ($p < 0,05$).

Le tableau 8 et la figure 3 résument les résultats de la semaine de l'étude à double insu, contrôlée par placebo.

Figure 3 – Variation de la moyenne des MC du score SKAMP combiné obtenu avant administration et après administration de DYANAVEL XR en suspension orale ou du placebo, chez des enfants (âgés de 6 à 12 ans) atteints de TDAH



L'apparition de l'effet du traitement a été observée dès le premier point d'évaluation, soit 1 heure après l'administration de la dose. L'efficacité a persisté jusqu'au dernier point d'évaluation, soit 13 heures après l'administration. Dans le groupe DYANAVEL XR, l'effet le plus marqué, comparativement à la période pré-administration, a été observé 4 heures après l'administration de la dose et la différence la plus marquée entre les traitements, par rapport au placebo, a été observée 2 heures suivant l'administration.

DYANAVEL XR en comprimés

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des patients dans l'essai clinique pivot portant sur DYANAVEL XR en comprimés chez des patients adultes âgés de 18 à 60 ans atteints de TDAH (TRI-108-ADD-400)[1]

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
TRI-108-ADD-400	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles	Augmentation de la dose en double insu pendant 5 semaines (placebo ou DYANAVEL XR en comprimés; dose initiale de 5 mg par voie orale augmentée chaque semaine par paliers de 5 mg). Dose finale de 20 mg pendant 14 jours.	Total : 127 Placebo : 65 DYANAVEL XR en comprimés : 62	32,4 ans (18 à 60 ans)	Masculin : 76 Féminin : 51

[1] Population en intention de traiter (IT)

TRI-108-ADD-400 était une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de DYANAVEL XR en comprimés par rapport au placebo dans le traitement du TDAH chez des adultes âgés de 18 à 60 ans. Après les évaluations effectuées au moment de la sélection et de la visite initiale, les sujets admissibles ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir DYANAVEL XR en comprimés ou le placebo apparié par voie orale une fois par jour, le matin, à partir du lendemain de la visite initiale.

Après la répartition aléatoire, les sujets ont suivi une phase d'ajustement

posologique échelonné sur 5 semaines, à double insu. Les sujets ont reçu une dose initiale de 5 mg de DYANAVEL XR en comprimés ou le placebo apparié, avec ou sans nourriture, en avalant le comprimé entier ou en le croquant, le matin avant 10 heures. La dose était ensuite augmentée par paliers de 5 mg chaque semaine. Après la visite 3, les sujets ont reçu la dose finale de 20 mg pendant 14 (± 3) jours avant la visite 5. Les sujets qui ne toléraient pas le médicament à l'étude ont été retirés de l'étude.

Les sujets devaient réaliser le test PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*) au moment de la sélection ou à la visite initiale. Des séances d'entraînement au test PERMP ont eu lieu avant et après les évaluations de l'efficacité et de l'innocuité ainsi qu'aux visites 1 à 3. Le test PERMP a été réalisé en série et de façon abrégée à la visite 4, lors de laquelle les sujets ont réalisé le test avant l'administration de la dose, puis 0,5, 1, 2 et 4 heures après l'administration. Lors de la visite 5, les évaluations de l'efficacité ont inclus la réalisation de tests PERMP en série, avant l'administration de la dose, puis 0,5, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 13 et 14 heures après l'administration.

Tableau 10 – Résumé des principaux résultats d'efficacité chez les adultes atteints de TDAH[1]

	Étude TRI108-ADD-400		
	DYANAVEL XR en comprimés N = 45	**Placebo N = 46**	**Différence entre les traitements[2] [IC à 95 %]**
Paramètre principal Scores PERMP-T à la visite 5			
Moyenne pré-administration (É.-T.)	259,5 (69,4)	260,6 (77,8)	
Pour tous les points d'évaluation post-administration			
Moyenne (É.-T.)	302,8 (87,6)	279,6 (79,8)	
Moyenne ajustée (ET)[2]	303,4 (5,9)	279,0 (5,8)	24,3 (8,3) [7,8; 40,8] p = 0,0043[3]
IC à 95 % pour la moyenne ajustée[2]	(291,6; 315,1)	(267,4; 290,6)	

PERMP-T : score total au test *Permanent Product Measure of Performance* Le score PERMP-T est compris entre 0 et 800; plus le score est élevé, meilleure est la réponse au traitement. ET : erreur type; É.-T. : écart-type.

N : nombre de sujets.

[1] La population en intention de traiter modifiée (ITm) est constituée des sujets ayant participé à l'étude jusqu'à la fin.

[2] La moyenne ajustée (ET), la différence entre les moyennes ajustées des traitements (DYANAVEL XR en comprimés – placebo), l'IC à 95 % de la différence et la valeur p ont été calculés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) avec le traitement, le temps et l'interaction traitement-temps comme effets fixes et le sujet comme effet aléatoire. Les scores PERMP-T pré-administration ont été inclus en tant que covariables.

[3] Valeur p bilatérale.

Le paramètre principal de l'efficacité, à savoir le score PERMP-T post-administration moyen pour tous les points d'évaluation post-administration à la visite 5, a montré une supériorité statistiquement significative dans le groupe DYANAVEL XR en comprimés (302,8) par rapport au groupe placebo (279,6) [valeur p = 0,0043].

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Il a été démontré que l'administration d'amphétamine (d-amphétamine ou dl-amphétamine) produit des effets neurotoxiques de longue durée, y compris des lésions irréversibles des fibres nerveuses, chez les rongeurs adultes. La pertinence de ces résultats chez l'être humain est inconnue.

Génotoxicité : L'amphétamine, dans le rapport entre l'isomère d et l'isomère l d'environ 3:1, ne s'est pas

montrée clastogène dans le test du micronoyau de moelle osseuse de souris *in vivo*, et a donné un résultat négatif au test d'Ames sur *E. coli in vitro*. La dl-amphétamine (rapport d'énantiomères de 1:1) a produit une réponse positive au test du micronoyau de moelle osseuse de souris, une réponse équivoque au test d'Ames et des réponses négatives aux tests *in vitro* d'échange entre chromatides sœurs et d'aberrations chromosomiques.

Cancérogénicité : Aucune preuve de cancérogénicité n'a été trouvée dans les études au cours desquelles la dl-amphétamine (rapport entre les énantiomères de 1:1) a été administrée à des souris et à des rats dans leur alimentation pendant 2 ans, à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour chez les souris mâles, 19 mg/kg/jour chez les souris femelles et 5 mg/kg/jour chez les rats mâles et femelles. Ces doses sont environ 7, 5 et 2 fois supérieures, respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'être humain de 20 mg/jour (en équivalents d'amphétamine base) utilisée chez l'adulte, en mg/m^2.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'amphétamine, dans le rapport entre l'énantiomère d et l'énantiomère l d'environ 3:1, n'a pas entraîné d'effets défavorables sur la fertilité ni sur le développement précoce de l'embryon chez les rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain de 20 mg/jour [en équivalents d'amphétamine base] utilisée chez l'adulte, en mg par m^2).

Aucun effet sur le développement morphologique n'a été observé dans les études sur le développement embryofœtal après administration orale d'amphétamines à des rates et des lapines pendant la période d'organogenèse, à des doses allant jusqu'à 6 et 16 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont environ 3 et 16 fois supérieures, respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) de 20 mg/jour (en équivalents d'amphétamine base) utilisée chez l'adulte, en mg/m^2.

Toutefois, 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-amphétamine ou dl-amphétamine) comparables à celles utilisées dans la pratique clinique peut entraîner des perturbations neurochimiques et des troubles comportementaux à long terme. Les effets comportementaux signalés comprennent des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, une altération de l'activité locomotrice et des modifications de la fonction sexuelle.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

DYANAVEL[MD] XR

Suspension orale d'amphétamine à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **DYANAVEL XR**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **DYANAVEL XR**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **DYANAVEL XR, comme d'autres stimulants, peut mener à une utilisation abusive ou inappropriée, ou entraîner une dépendance. Cela signifie que vous pourriez ressentir le besoin d'augmenter la dose au fil du temps ou que vous pourriez avoir du mal à arrêter de prendre le médicament. Si vous pensez être dans cette situation, consultez votre professionnel de la santé.**
- **Une utilisation inappropriée de DYANAVEL XR peut provoquer de graves problèmes cardiaques et même une mort subite.**

À quoi sert DYANAVEL XR :

- Traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 à 12 ans et les adultes (âgés de 18 ans et plus).

Comment fonctionne DYANAVEL XR :

DYANAVEL XR est une amphétamine qui appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». Il agit en modifiant le taux de certaines substances chimiques dans le cerveau, ce qui favorise l'attention et aide à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les personnes atteintes de TDAH.

Les ingrédients de DYANAVEL XR sont :

Ingrédients médicinaux : amphétamine (sous forme d'amphétamine [liée au sulfonate de polystyrène de sodium pour former un complexe], de sulfate de dextroamphétamine et d'aspartate d'amphétamine).

Ingrédients non médicinaux : acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, acétate de polyvinyle, acide citrique anhydre, amidon modifié, bêta-damascone, butyrate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, citral, d-limonène, essence d'orange, essence de tangerine, glycérine, gomme de xanthane, laurylsulfate de sodium, méthylparaben, polysorbate 80, povidone, propylène glycol, propylparaben, sucralose, sulfonate de polystyrène sodique, triacétine et vanilline.

DYANAVEL XR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Suspension orale : 2,5 mg/mL

N'utilisez pas DYANAVEL XR dans les cas suivants :

- Allergie aux amphétamines ou à tout autre ingrédient de DYANAVEL XR;
- Sensibilité ou allergie à d'autres médicaments stimulants (tels que les médicaments contre le rhume ou les allergies, ou les autres médicaments utilisés pour traiter le TDAH);
- Prise actuelle, ou dans les 14 jours précédents, d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- Symptômes de maladie cardiaque;
- Hypertension artérielle modérée à sévère;
- Maladie qui entraîne un durcissement des artères;
- Hyperthyroïdie (maladie entraînant la production excessive d'hormones par la glande thyroïde) ou maladie appelée thyrotoxicose;
- Maladie de l'œil appelée glaucome;
- Toute maladie qui provoque des sentiments d'anxiété et de détresse;
- Antécédents de problèmes liés à la consommation de drogues ou d'alcool (par exemple, consommation excessive d'alcool, impression d'être incapable d'arrêter);
- Maladie appelée phéochromocytome (une tumeur rare qui se développe habituellement dans les glandes surrénales, au-dessus des reins).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser DYANAVEL XR, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Anomalies de la structure du cœur, symptômes de troubles cardiaques, anomalie cardiaque, troubles graves du rythme cardiaque ou autres problèmes cardiaques graves;
- Antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès dû à des problèmes cardiaques;
- Hypertension artérielle légère;
- Troubles mentaux ou antécédents familiaux de troubles mentaux, y compris anxiété, psychose, manie, trouble bipolaire, dépression, agressivité ou suicide;
- Trouble affectant les vaisseaux sanguins situés en dehors du cœur et du cerveau, incluant le « phénomène de Raynaud » (affection qui peut toucher les doigts et les orteils et qui se manifeste par un engourdissement et des fourmillements, accompagnés d'une décoloration de la peau lors de l'exposition au froid);
- Antécédents de convulsions (crises d'épilepsie) ou de résultats anormaux à l'électroencéphalogramme ou EEG (mesure de l'activité des ondes cérébrales);
- Exercices physiques intenses;
- Consommation d'alcool;
- Présence ou antécédents familiaux de tics moteurs ou verbaux ou de syndrome de Gilles de la Tourette;
- Prise d'autres médicaments pour traiter le TDAH;

- Problèmes rénaux ou traitement par dialyse;
- Grossesse ou projet de grossesse;
- Allaitement ou projet d'allaitement. DYANAVEL XR passe dans le lait maternel. Votre professionnel de santé et vous devrez décider entre prendre DYANAVEL XR ou allaiter.

Autres mises en garde :

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : DYANAVEL XR peut provoquer un syndrome sérotoninergique, un phénomène rare mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves modifications du fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Vous pouvez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez DYANAVEL XR en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme des antidépresseurs ou des médicaments contre la migraine.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique incluent :

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- Tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- Battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- Confusion, agitation, impatience motrice, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma.

Troubles cardiaques : Les troubles cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes qui recevaient des médicaments utilisés pour traiter le TDAH, comme DYANAVEL XR :

- Mort subite chez des patients qui présentaient des troubles ou des anomalies cardiaques;
- Accident vasculaire cérébral (AVC) et crise cardiaque;
- Augmentation de la tension artérielle et du pouls.

Des cas de mort subite ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des médicaments utilisés pour traiter le TDAH. Ces enfants et adolescents présentaient une anomalie de la structure du cœur ou d'autres troubles cardiaques graves. D'une manière générale, DYANAVEL XR ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une maladie ou un trouble cardiaque grave, comme :

- de l'hypertension artérielle;
- des anomalies de la structure du cœur;
- des maladies des muscles cardiaques;
- de graves anomalies des battements cardiaques.

Consultez immédiatement un médecin en cas de signes de troubles cardiaques, comme une douleur à la poitrine, un essoufflement ou des évanouissements, pendant le traitement par DYANAVEL XR.

Troubles mentaux : Les troubles mentaux suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour traiter le TDAH, comme DYANAVEL XR :

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments liés au suicide (penser à se tuer ou avoir envie de le faire) et tentative de suicide;

- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes, allant d'une excitation inhabituelle, d'une hyperactivité ou d'une désinhibition à des sentiments de dépression, de tristesse, d'inutilité ou de désespoir);
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif, anxieux, agité ou hostile;
- Apparition de symptômes de psychose (comme entendre des voix, croire en des choses qui n'existent pas, être suspicieux).

Ces troubles mentaux sont plus susceptibles de se produire si vous présentez des troubles mentaux diagnostiqués ou non diagnostiqués. Ces symptômes peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, mais ils sont plus susceptibles de se produire au début du traitement par DYANAVEL XR, lors des changements de dose ou après l'arrêt du traitement.

Consultez immédiatement votre professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de troubles mentaux pendant le traitement par DYANAVEL XR.

Dépendance et tolérance : Comme c'est le cas pour d'autres stimulants, DYANAVEL XR est associé à un risque d'abus s'il n'est pas pris correctement. Vous pourriez développer une dépendance à DYANAVEL XR ou avoir l'impression que vous devez en prendre davantage au fil du temps (tolérance). Si vous avez des antécédents de problèmes liés à la consommation de drogues ou d'alcool (troubles liés à l'usage de substances), discutez-en avec votre professionnel de la santé.

Arrêt du traitement : NE modifiez PAS votre dose de DYANAVEL XR et N'arrêtez PAS le traitement sans d'abord consulter votre professionnel de la santé. L'arrêt brutal du traitement peut entraîner les effets secondaires graves tels que dépression, fatigue, crampes abdominales, irritabilité et troubles du sommeil. Si vous devez arrêter de prendre DYANAVEL XR, une supervision minutieuse par un professionnel de la santé s'impose. Votre professionnel de la santé vous demandera de réduire progressivement la dose de DYANAVEL XR pour éviter la survenue d'effets secondaires.

Croissance et perte de poids chez l'enfant : Les stimulants pourraient ralentir temporairement la croissance chez les enfants. Ils pourraient également augmenter le risque de perte de poids chez les jeunes enfants. Le professionnel de la santé de votre enfant surveillera la taille et le poids de votre enfant pendant le traitement par DYANAVEL XR. Si sa taille ou son poids n'augmente pas comme prévu, le professionnel de la santé pourrait arrêter le traitement par DYANAVEL XR.

Phénomène de Raynaud : Les stimulants utilisés pour traiter le TDAH, comme DYANAVEL XR, sont associés au phénomène de Raynaud. Pendant le traitement au moyen de DYANAVEL XR, votre professionnel de la santé pourrait vouloir s'assurer de l'absence de problèmes de circulation dans vos doigts et vos orteils, y compris des engourdissements, une sensation de froid ou de la douleur.

Tests et bilans de santé : Votre professionnel de la santé pourrait réaliser des tests avant et pendant le traitement par DYANAVEL XR. Il peut s'agir de tests qui permettent :

- de déceler des problèmes au cœur ou au cerveau;
- de vérifier la tension artérielle et la fréquence cardiaque;
- de vérifier la formule sanguine complète, le nombre de plaquettes et les enzymes du foie.

Conduite et activités nécessitant de la vigilance : DYANAVEL XR peut affecter votre capacité à réaliser certaines activités, comme conduire ou utiliser des outils ou des machines. Évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à

DYANAVEL XR.

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

Interactions médicamenteuses graves :

DYANAVEL XR NE doit PAS être pris dans les cas suivants :

- Prise actuelle ou récente (au cours des 14 derniers jours) d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits suivants pourraient également interagir avec DYANAVEL XR :

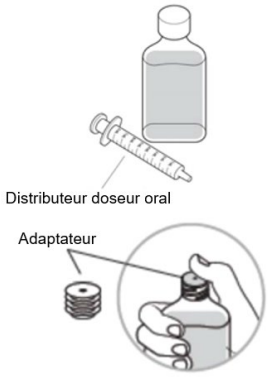
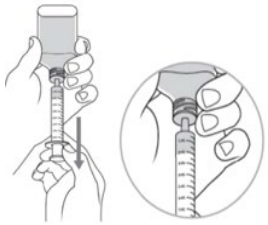
- les autres stimulants du système nerveux central;
- l'alcool;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, notamment le millepertuis, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques (ATC);
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines appelés triptans;
- les médicaments qui rendent l'urine ou le contenu digestif plus acide (par exemple, guanéthidine, réserpine, acide ascorbique, chlorure d'ammonium, phosphate monosodique);
- les médicaments qui rendent l'urine ou le contenu digestif plus alcalin (par exemple, acétazolamide, thiazides, bicarbonate de sodium, antiacides);
- les médicaments utilisés pour abaisser ou augmenter la tension artérielle;
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (communément appelés « anticoagulants »);
- les médicaments contre le rhume et les allergies;
- les médicaments antipsychotiques (par exemple, chlorpromazine, halopéridol);
- le lithium;
- le traitement par la méthénamine;
- les opiacés utilisés pour soulager la douleur (par exemple, mépéridine, propoxyphène);
- les anticonvulsivants (par exemple, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne);
- les médicaments utilisés pour bloquer l'action de l'adrénaline ou de la noradrénaline;
- les produits appelés alcaloïdes du vératre;
- les médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons, qui réduisent la quantité d'acide dans l'estomac (par exemple, oméprazole).

Lors du traitement par DYANAVEL XR, aucun nouveau médicament ou nouveau remède à base de plantes médicinales ne doit être pris sans l'avis de votre professionnel de la santé.

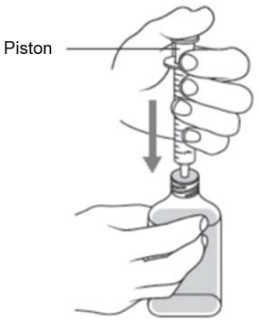
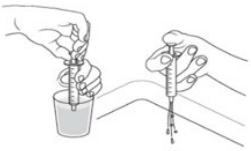
Comment utiliser DYANAVEL XR :

- DYANAVEL XR doit être pris exactement comme le médecin l'a prescrit. Le professionnel de la santé pourra ajuster la dose, au besoin, jusqu'à ce qu'elle vous convienne. Pendant la période d'ajustement de la dose, des symptômes de TDAH pourraient persister.
- Avant de prendre DYANAVEL XR, assurez-vous de lire et de suivre les instructions d'utilisation.
- DYANAVEL XR doit être pris une fois par jour, le matin. DYANAVEL XR est un médicament à libération prolongée. Il libère le médicament dans le corps tout au long de la journée.
- DYANAVEL XR peut être pris avec ou sans nourriture.
- Utilisez le distributeur de doses orales fourni par votre pharmacien.
- Le professionnel de la santé pourrait périodiquement interrompre le traitement par DYANAVEL XR pour vérifier les symptômes de TDAH.

Instructions d'utilisation :

<table>
<tr>
<td>Étape 1 :
• Vérifiez que votre pharmacien a bien inséré l'adaptateur dans le flacon de DYANAVEL XR. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon.
• Vérifiez que votre pharmacien vous a remis un distributeur doseur oral.
• Si le distributeur doseur oral est manquant ou que l'adaptateur n'a pas été inséré dans le goulot du flacon, informez-en votre pharmacien.</td>
<td> 
</td>
<td>Étape 6 :
• Tenez le flacon de DYANAVEL XR muni du distributeur doseur oral dans une main et retournez-le. Tirez sur le piston jusqu'à ce que l'extrémité blanche atteigne le nombre de mL requis pour obtenir la dose prescrite.</td>
<td>  </td>
</tr>
<tr>
<td>Étape 2 :
• Agitez le flacon vigoureusement (de haut en bas).</td>
<td> </td>
<td>Étape 7 :
• Retournez le flacon et placez-le en position verticale sur un plan de travail, puis retirez le distributeur doseur oral de l'adaptateur.</td>
<td> </td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Étape 8 :
• Placez l'embout du distributeur doseur oral dans votre</td>
<td></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>Étape 3 :
• Examinez le distributeur doseur oral de façon à trouver la dose en millilitres (mL) que le professionnel de la santé vous a prescrite ou a prescrite à l'enfant.</td>
<td> </td>
<td>bouche ou dans la bouche de l'enfant. Pointez l'embout vers la joue et appuyez doucement sur le piston jusqu'au bout afin d'administrer la dose complète de DYANAVEL XR.</td>
<td> </td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="2">Étape 4 :
• Placez le flacon de DYANAVEL XR en position verticale et insérez l'extrémité du distributeur doseur oral dans le flacon.

Étape 5 :
• Appuyez sur le piston jusqu'au bout.</td>
<td rowspan="2">  </td>
<td>Étape 9 :
• Replacez le bouchon sur le flacon de DYANAVEL XR et vissez-le hermétiquement.</td>
<td> </td>
</tr>
<tr>
<td>Étape 10 :
• Nettoyez le distributeur doseur oral après chaque utilisation en le plaçant dans le lave-vaisselle ou en le rinçant à l'eau du robinet.</td>
<td>  </td>
</tr>
</table>

Dose habituelle :

Le professionnel de la santé déterminera quelle dose est la plus appropriée pour traiter vos symptômes.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DYANAVEL XR, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de DYANAVEL XR, il convient d'attendre le lendemain pour prendre la dose habituelle à l'heure habituelle le matin. Le médicament ne doit pas être pris l'après-midi. La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation DYANAVEL XR :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DYANAVEL XR. 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 suivants :

- Changements de comportement (anxiété, irritabilité, sautes d'humeur, nervosité)
- Frissons
- Diminution ou perte de l'appétit
- Difficulté à s'endormir
- Troubles digestifs (constipation, diarrhée, indigestion, nausées, vomissements)
- Étourdissements
- Somnolence
- Bouche sèche et soif
- Fièvre
- Grincement de dents
- Maux de tête
- Douleur au cou
- Diminution de la libido (désir sexuel)
- Sensibilité à la lumière
- Maux d'estomac
- Transpiration
- Goût désagréable dans la bouche
- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent			
Réaction allergique : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Cardiomyopathie (signes de maladie du muscle cardiaque) **:** essoufflement ou enflure des jambes		✓	
Dépression : sentiments de tristesse, de désespoir, perte d'intérêt pour les activités habituelles, insomnie ou sommeil excessif		✓	
Dyspnée : essoufflement			✓
Infection fongique		✓	
Palpitations ou battements cardiaques rapides : battements sautés, battements trop rapides, battements trop forts, battements irréguliers		✓	
Nouveaux tics : tics moteurs difficiles à maîtriser (soubresauts répétés de n'importe quelle partie du corps) ou tics verbaux (répétition de sons ou de mots)		✓	
Infection urinaire (infection de l'appareil urinaire qui comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) **:** douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner souvent, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine brouillée		✓	
Peu fréquent			
Comportement agressif, colère ou hostilité		✓	
Élévation de la tension artérielle : maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère, bourdonnements d'oreilles, évanouissements		✓	
Troubles de la vision : modification de la vue ou vision floue		✓	
Inconnue			
Symptômes évoquant le phénomène de Raynaud : décoloration des mains et des pieds, douleur, sensation de froid et (ou) engourdissements		✓	
Épistaxis ou contusion : saignements de nez ou ecchymoses (bleus) de cause inconnue	✓		
Convulsions (crises d'épilepsie) **:** perte de connaissance accompagnée de tremblements involontaires			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Crise cardiaque : douleur oppressante et intense dans la poitrine pouvant irradier dans le bras et (ou) la mâchoire, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration			✓
Ischémie intestinale (diminution du flux sanguin vers l'intestin à cause du rétrécissement ou du blocage d'un vaisseau sanguin) **:** apparition ou aggravation soudaine de douleurs abdominales (habituellement graves), besoin urgent d'aller à la selle, selles fréquentes et difficiles à contrôler, nausées, vomissements, diarrhée, sang dans les selles, confusion chez les personnes âgées			✓
Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques : paranoïa, délires **Hallucinations :** voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas **Manie :** sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition, grattage		✓	
Maladie grave de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : enflure ou grave éruption cutanée se manifestant par l'apparition de cloques sur la peau et les muqueuses			✓
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : agitation, impatience motrice, perte de contrôle des muscles ou soubresauts musculaires, tremblements, diarrhée			✓
Accident vasculaire cérébral : faiblesse, troubles de l'élocution, problèmes de vision, maux de tête, étourdissements			✓
Comportement suicidaire : pensées ou gestes visant à se faire du mal ou à se tuer			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à

l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver DYANAVEL XR dans l'emballage d'origine, à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Toujours garder DYANAVEL XR dans un endroit sûr afin d'éviter le vol, l'utilisation inappropriée ou une exposition accidentelle.

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

Jeter toute portion inutilisée 40 jours après avoir reçu le produit. Ne pas jeter DYANAVEL XR avec les ordures ménagères, car les enfants et les animaux domestiques pourraient le trouver. Apporter tout médicament inutilisé ou périmé à un pharmacien, qui l'éliminera de manière appropriée.

Pour en savoir plus sur DYANAVEL XR :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.kyepharma.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-822-7126.

Le présent feuillet a été rédigé par Kye Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-07-28

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Ⓒ DYANAVEL[MD] XR

Comprimés d'amphétamine à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **DYANAVEL XR** en comprimés. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **DYANAVEL XR** en comprimés, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- **DYANAVEL XR, comme d'autres stimulants, peut mener à une utilisation abusive ou inappropriée, ou entraîner une dépendance. Cela signifie que vous pourriez ressentir le besoin d'augmenter la dose au fil du temps ou que vous pourriez avoir du mal à arrêter de prendre le médicament. Si vous pensez être dans cette situation, consultez votre professionnel de la santé.**
- **Une utilisation inappropriée de DYANAVEL XR peut provoquer de graves problèmes cardiaques et même une mort subite.**

À quoi sert DYANAVEL XR :

- Traitement du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants de 6 à 12 ans et les adultes (âgés de 18 ans et plus).

Comment fonctionne DYANAVEL XR :

DYANAVEL XR est une amphétamine qui appartient à un groupe de médicaments appelés « stimulants du système nerveux central ». Il agit en modifiant le taux de certaines substances chimiques dans le cerveau, ce qui favorise l'attention et aide à réduire l'impulsivité et l'hyperactivité chez les personnes atteintes de TDAH.

Les ingrédients de DYANAVEL XR sont :

Ingrédients médicinaux : amphétamine (sous forme d'amphétamine [liée au sulfonate de polystyrène de sodium pour former un complexe], de sulfate de dextroamphétamine et d'aspartate d'amphétamine).

Ingrédients non médicinaux : acétate de polyvinyle, acétate d'éthyle, acétate d'isoamyle, acétate d'isobutyle, alcool éthylique, amidon de maïs modifié, butyrate d'éthyle, butyrate d'isoamyle, cellulose microcristalline, citral, crospovidone, dioxyde de silicium, d-limonène, eugénol, essence de tangerine, essence d'orange, gamma-méthylionone, gomme de guar, gomme de xanthane, laurylsulfate de sodium, mannitol, povidone, stéarate de magnésium, sucralose, sulfonate de polystyrène sodique, talc, triacétine et vanilline.

DYANAVEL XR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 5 (comprimés sécables), 10, 15 et 20 mg

N'utilisez pas DYANAVEL XR dans les cas suivants :

- Allergie aux amphétamines ou à tout autre ingrédient de DYANAVEL XR;
- Sensibilité ou allergie à d'autres médicaments stimulants (tels que les médicaments contre le rhume ou les allergies, ou les autres médicaments utilisés pour traiter le TDAH);
- Prise actuelle, ou dans les 14 jours précédents, d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- Symptômes de maladie cardiaque;
- Hypertension artérielle modérée à sévère;
- Maladie qui entraîne un durcissement des artères;
- Hyperthyroïdie (maladie entraînant la production excessive d'hormones par la glande thyroïde) ou maladie appelée thyrotoxicose;
- Maladie de l'œil appelée glaucome;
- Toute maladie qui provoque des sentiments d'anxiété ou de détresse;
- Antécédents de problèmes liés à la consommation de drogues ou d'alcool (par exemple, consommation excessive d'alcool, impression d'être incapable d'arrêter);
- Maladie appelée phéochromocytome (une tumeur rare qui se développe habituellement dans les glandes surrénales, au-dessus des reins).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser DYANAVEL XR, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Anomalies de la structure du cœur, symptômes de troubles cardiaques, anomalie cardiaque, troubles graves du rythme cardiaque ou autres problèmes cardiaques graves;
- Antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès dû à des problèmes cardiaques;
- Hypertension artérielle légère;
- Troubles mentaux ou antécédents familiaux de troubles mentaux, y compris anxiété, psychose, manie, trouble bipolaire, dépression, agressivité ou suicide;
- Trouble affectant les vaisseaux sanguins situés en dehors du cœur et du cerveau, incluant le « phénomène de Raynaud » (affection qui peut toucher les doigts et les orteils et qui se manifeste par un engourdissement et des fourmillements, accompagnés d'une décoloration de la peau lors de l'exposition au froid);
- Antécédents de convulsions (crises d'épilepsie) ou de résultats anormaux à l'électroencéphalogramme ou EEG (mesure de l'activité des ondes cérébrales);
- Exercices physiques intenses;
- Consommation d'alcool;
- Présence ou antécédents familiaux de tics moteurs ou verbaux ou de syndrome de Gilles de la Tourette;
- Prise d'autres médicaments pour traiter le TDAH;

- Problèmes rénaux ou traitement par dialyse;
- Grossesse ou projet de grossesse;
- Allaitement ou projet d'allaitement. DYANAVEL XR passe dans le lait maternel. Votre professionnel de santé et vous devrez décider entre prendre DYANAVEL XR ou allaiter.

Autres mises en garde :

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : DYANAVEL XR peut provoquer un syndrome sérotoninergique, un phénomène rare mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Vous pouvez développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez DYANAVEL XR en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme des antidépresseurs ou des médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont notamment les suivants :

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- Tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- Battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- Confusion, agitation, impatience motrice, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma.

Troubles cardiaques : Les troubles cardiaques suivants ont été signalés chez des personnes qui recevaient des médicaments utilisés pour traiter le TDAH, comme DYANAVEL XR :

- Mort subite chez des patients qui présentaient des troubles ou des anomalies cardiaques;
- Accident vasculaire cérébral (AVC) et crise cardiaque;
- Augmentation de la tension artérielle et du pouls.

Des cas de mort subite ont été signalés chez des enfants et des adolescents qui recevaient des médicaments utilisés pour traiter le TDAH. Ces enfants et adolescents présentaient une anomalie de la structure du cœur ou d'autres troubles cardiaques graves. D'une manière générale, DYANAVEL XR ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une maladie ou un trouble cardiaque grave, comme :

- de l'hypertension artérielle;
- des anomalies de la structure du cœur;
- des maladies des muscles cardiaques;
- de graves anomalies des battements cardiaques.

Consultez immédiatement un médecin en cas de signes de troubles cardiaques, comme une douleur à la poitrine, un essoufflement ou des évanouissements, pendant le traitement par DYANAVEL XR.

Troubles mentaux : Les troubles mentaux suivants ont été signalés chez des personnes prenant des médicaments pour traiter le TDAH, comme DYANAVEL XR :

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments liés au suicide (penser à se tuer ou avoir

envie de le faire) et tentative de suicide;

- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes, allant d'une excitation inhabituelle, d'une hyperactivité ou d'une désinhibition à des sentiments de dépression, de tristesse, d'inutilité ou de désespoir);
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif, anxieux, agité ou hostile;
- Apparition de symptômes de psychose (comme entendre des voix, croire en des choses qui n'existent pas, être suspicieux).

Ces troubles mentaux sont plus susceptibles de se produire si vous présentez des troubles mentaux diagnostiqués ou non diagnostiqués. Ces symptômes peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, mais ils sont plus susceptibles de se produire au début du traitement par DYANAVEL XR, lors des changements de dose ou après l'arrêt du traitement.

Consultez immédiatement votre professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de troubles mentaux pendant le traitement par DYANAVEL XR.

Dépendance et tolérance : Comme c'est le cas pour d'autres stimulants, DYANAVEL XR est associé à un risque d'abus s'il n'est pas pris correctement. Vous pourriez développer une dépendance à DYANAVEL XR ou avoir l'impression que vous devez en prendre davantage au fil du temps (tolérance). Si vous avez des antécédents de consommation problématique de drogues ou d'alcool (troubles liés à l'usage de substances), discutez-en avec votre professionnel de la santé.

Arrêt du traitement : NE modifiez PAS votre dose de DYANAVEL XR et N'arrêtez PAS le traitement sans d'abord consulter votre professionnel de la santé. L'arrêt brutal du traitement peut entraîner les effets secondaires graves tels que dépression, fatigue, crampes abdominales, irritabilité et troubles du sommeil. Si vous devez arrêter de prendre DYANAVEL XR, une supervision minutieuse par un professionnel de la santé s'impose. Votre professionnel de la santé vous demandera de réduire progressivement la dose de DYANAVEL XR pour éviter la survenue d'effets secondaires.

Croissance et perte de poids chez l'enfant : Les stimulants pourraient ralentir temporairement la croissance chez les enfants. Ils pourraient également augmenter le risque de perte de poids chez les jeunes enfants. Le professionnel de la santé de votre enfant surveillera la taille et le poids de votre enfant pendant le traitement par DYANAVEL XR. Si sa taille ou son poids n'augmente pas comme prévu, le professionnel de la santé pourrait arrêter le traitement par DYANAVEL XR.

Tests et bilans de santé : Votre professionnel de la santé pourrait réaliser des tests avant et pendant le traitement par DYANAVEL XR. Il peut s'agir de tests qui permettent :

- de déceler des problèmes au cœur ou au cerveau;
- de vérifier la tension artérielle et la fréquence cardiaque;
- de vérifier la formule sanguine complète, le nombre de plaquettes et les enzymes du foie.

Conduite et activités nécessitant de la vigilance : DYANAVEL XR peut affecter votre capacité à réaliser certaines activités, comme conduire ou utiliser des outils ou des machines. Évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à DYANAVEL XR.

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

Interactions médicamenteuses graves :

DYANAVEL XR NE doit PAS être pris dans les cas suivants :

- Prise actuelle ou récente (au cours des 14 derniers jours) d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits suivants pourraient également interagir avec DYANAVEL XR :

- les autres stimulants du système nerveux central;
- l'alcool;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, notamment le millepertuis, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques (ATC);
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines appelés triptans;
- les médicaments qui rendent l'urine ou le contenu digestif plus acide (par exemple, guanéthidine, réserpine, acide ascorbique, chlorure d'ammonium, phosphate monosodique);
- les médicaments qui rendent l'urine ou le contenu digestif plus alcalin (par exemple, acétazolamide, thiazides, bicarbonate de sodium, antiacides);
- les médicaments utilisés pour abaisser ou augmenter la tension artérielle;
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins (communément appelés « anticoagulants »);
- les médicaments contre le rhume et les allergies;
- les médicaments antipsychotiques (par exemple, chlorpromazine, halopéridol);
- le lithium;
- le traitement par la méthénamine;
- les opiacés utilisés pour soulager la douleur (par exemple, mépéridine, propoxyphène);
- les anticonvulsivants (par exemple, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne);
- les médicaments utilisés pour bloquer l'action de l'adrénaline ou de la noradrénaline;
- les produits appelés alcaloïdes du vératre;
- les médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons, qui réduisent la quantité d'acide dans l'estomac (par exemple, oméprazole).

Lors du traitement par DYANAVEL XR, aucun nouveau médicament ou nouveau remède à base de plantes médicinales ne doit être pris sans l'avis de votre professionnel de la santé.

Comment utiliser DYANAVEL XR :

- DYANAVEL XR doit être pris exactement comme le médecin l'a prescrit. Le professionnel de la santé pourra ajuster la dose, au besoin, jusqu'à ce qu'elle vous convienne. Pendant la période d'ajustement de la dose, des symptômes de TDAH pourraient persister.
- DYANAVEL XR doit être pris une fois par jour, le matin. DYANAVEL XR est un médicament à libération prolongée. Il libère le médicament dans le corps tout au long de la journée.
- DYANAVEL XR peut être pris avec ou sans nourriture.

- Le professionnel de la santé pourrait périodiquement interrompre le traitement par DYANAVEL XR pour vérifier les symptômes de TDAH.

Dose habituelle :

Le professionnel de la santé déterminera quelle dose est la plus appropriée pour traiter vos symptômes.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DYANAVEL XR, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de DYANAVEL XR, il convient d'attendre le lendemain pour prendre la dose habituelle à l'heure habituelle le matin. Le médicament ne doit pas être pris l'après-midi. La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation DYANAVEL XR :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DYANAVEL XR. 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 suivants :

- Changements de comportement (anxiété, irritabilité, sautes d'humeur, nervosité)
- Frissons
- Diminution ou perte de l'appétit
- Difficulté à s'endormir
- Troubles digestifs (constipation, diarrhée, indigestion, nausées, vomissements)
- Étourdissements
- Somnolence
- Bouche sèche et soif
- Fièvre
- Grincement de dents
- Maux de tête
- Douleur au cou
- Diminution de la libido (désir sexuel)
- Sensibilité à la lumière
- Douleurs abdominales
- Transpiration
- Goût désagréable dans la bouche

- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Réaction allergique : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			✓
Cardiomyopathie (signes de maladie du muscle cardiaque) **:** essoufflement ou enflure des jambes		✓	
Dépression : sentiments de tristesse, perte d'intérêt pour les activités habituelles, désespoir, insomnie ou sommeil excessif		✓	
Dyspnée : essoufflement			✓
Infection fongique		✓	
Palpitations ou battements cardiaques rapides : battements sautés, battements trop rapides, battements trop forts, battements irréguliers		✓	
Nouveaux tics : tics moteurs difficiles à maîtriser (soubresauts répétés de n'importe quelle partie du corps) ou tics verbaux (répétition de sons ou de mots)		✓	
Infection urinaire (infection de l'appareil urinaire qui comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) **:** douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner souvent, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une odeur forte, urine brouillée		✓	
Peu fréquent			
Comportement agressif, colère ou hostilité		✓	
Élévation de la tension artérielle : maux de tête, étourdissements, sensation de tête légère, bourdonnements d'oreilles, évanouissements		✓	
Troubles de la vision : modification de la vue ou vision floue		✓	
Inconnue			
Symptômes évoquant le phénomène de Raynaud : décoloration des mains et des pieds, douleur, sensation de froid et (ou) engourdissements		✓	
Épistaxis ou contusion : saignements de nez ou ecchymoses (bleus) de cause inconnue	✓		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Convulsions (crises d'épilepsie) **:** perte de connaissance accompagnée de tremblements involontaires			✓
Crise cardiaque : douleur oppressante et intense dans la poitrine pouvant irradier dans le bras et (ou) la mâchoire, palpitations, essoufflement, nausées, vomissements, transpiration			✓
Ischémie intestinale (diminution du flux sanguin vers l'intestin à cause du rétrécissement ou du blocage d'un vaisseau sanguin) **:** apparition ou aggravation soudaine de douleurs abdominales (habituellement graves), besoin urgent d'aller à la selle, selles fréquentes et difficiles à contrôler, nausées, vomissements, diarrhée, sang dans les selles, confusion chez les personnes âgées			✓
Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques : paranoïa, délires **Hallucinations :** voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas **Manie :** sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition, grattage		✓	
Maladie grave de la peau (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : enflure ou grave éruption cutanée se manifestant par l'apparition de cloques sur la peau et les muqueuses			✓
Syndrome sérotoninergique : agitation, impatience motrice, perte de contrôle des muscles ou soubresauts musculaires, tremblements, diarrhée			✓
Accident vasculaire cérébral : faiblesse, troubles de l'élocution, problèmes de vision, maux de tête, étourdissements			✓
Comportement suicidaire : pensées ou gestes visant à se faire du mal ou à se tuer			✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) 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 souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver DYANAVEL XR à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Toujours garder DYANAVEL XR dans un endroit sûr afin d'éviter le vol, l'utilisation inappropriée ou une exposition accidentelle.

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

Ne pas jeter DYANAVEL XR avec les ordures ménagères, car les enfants et les animaux domestiques pourraient le trouver. Apporter tout médicament inutilisé ou périmé à un pharmacien, qui l'éliminera de manière appropriée.

Pour en savoir plus sur DYANAVEL XR :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.kyepharma.com) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-822-7126.

Le présent feuillet a été rédigé par Kye Pharmaceuticals Inc.

Date d'approbation : 2025-07-28